



Ürolojik Onkoloji Bülteni

PROSTAT KANSELERİ

ISSN 2564-6699

Türk Üroloji Akademisi Adına Sahibi

Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Türk Üroloji Akademisi/Üroonkoloji Çalışma Grubu Sekreteri

Bülent Akduman

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

CİLT 6

SAYI 1

2022

Ağustos

Yayınevi

NOBEL TIP KİTAPBEVLERİ LTD. ŞTİ. Millet Cad. No: 111 Çapa/İstanbul

Dizgi/Sayfa Düzenlemesi: Nobel Tıp Kitabevleri, Tel: 0212 632 83 33, E-posta: hakkicakir@nobeltip.com



Ürolojik Onkoloji Bülteni



PROSTAT KANSELERİ

SUNUŞ

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Ürolojik Onkoloji Bülteni - Prostat Kanseri” bültenini üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Ürolojik Onkoloji Bülteni – Prostat Kanseri,” Prof. Dr. Sakıp Erturhan editörlüğünde hazırlanmış olup on altı bölümden oluşmaktadır. Bültene katkıda bulunan yazarlar ile birlikte ekibe yeni katılan Dr. Erdem Öztürk ve Dr. Çağatay Çiçek’e teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz. Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur.

Saygılarımızla.

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU

Türk Üroloji Derneği Başkanı



Ürolojik Onkoloji Bülteni



PROSTAT KANSERLERİ

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Derneği bünyesinde faaliyet gösteren Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji çalışma grubu tarafından 2017'den bugüne yayınlanan bültenimizin Prostat Kanseri içerikli bu sayısını da sizlerle buluşturduğumuz için büyük mutluluk duymaktayız. Bu sayımızda ; operatif teknik bölümümüzde, laparoskopik 3 port radikal prostatektomi ve giderek popülerleşen transperineal prostat biyopsisi yöntemleri bulunmaktadır. Yine ilgi duyacağınızı umduğumuz prostat kanserinde yapay zeka uygulamaları, radikal prostatektomide kontinans ve potensin korunması ve penil rehabilitasyon ile PSMA-Radyum-223 ve Lutesyum uygulamalarına ait ilginç konuları içeren 7 derleme ve 2 literatür özeti bulunmaktadır.

Prostat sayımızın yazımında emeği geçen tüm yazarlarımıza teşekkür eder, bültenimizin Üroonkoloji ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerimize faydalı olmasını dilerim.

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN
Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK

Doç. Dr. Çağatay ÇİÇEK



Ürolojik Onkoloji Bülteni



PROSTAT KANSELERİ

İÇİNDEKİLER

Operatif Teknik

1. Perineal Prostat Biyopsisi 1
Emrah Yakut, Ali Fuat Atmaca
2. Üç Port Ekstraperitoneal Laparoskopik Radikal Prostatektomi 8
Yiğit Akın, Sacit Nuri Görgel, Rodrigo Leon Mar, Markos Karavitakis, Sakıp Erturhan, Yaşar Özgök

Derlemeler

3. Prostat Kanseriinde İmmünoterapi 17
Sakıp Erturhan
4. Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseriinde Radyofarmasötik Tedaviler 21
Umut Elboğa, Yusuf Burak Çayırılı
5. PSMA PET/MR: PET/BT ile Karşılaştırma 35
Pınar Gunduz, Çiğdem Soyda
6. Multiparametrik Prostat MRG Yapay Zeka Uygulamaları 41
Kaan Meriç, Bilhan Pekar
7. Prostat Kanseri Tanısında Yapay Zeka 51
Şahin Paşalı, Halil Başar

8.	Radikal Prostatektomide Her Yönü İle Sinir Koruma Yavuz Mert Aydın, Mehmet Çağatay Çiçek	57
9.	Radikal Prostatektomide Her Yönüyle Kontinansın Korunması Rıdvan Özbek, Erdem Öztürk	61
10.	Radikal Pelvik Cerrahi Sonrası Penil Rehabilitasyon Caner Baran, Ateş Kadioğlu	66
Literatür Özeti		
11.	Meme veya kastrasyona dirençli prostat kanserinden kemik metastazları olan hastalarda kemik hedefli ajanların 4 haftalık ve 12 haftalık aralıklarla uygulanmasının karşılaştırılması Ahmet Tüfekçi	75
12.	Süt Tüketimi ve Prostat Kanseri: Sistemik Derleme Ömer Turğut	80

Perineal Prostat Biyopsisi

Emrah Yakut, Ali Fuat Atmaca

Memorial Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği

Son yıllarda prostat spesifik antijen (PSA) testinin rutin kullanımı prostat biyopsisi yapılan hasta sayısında artışa yol açmıştır (1). Çok yüksek sayıda yapılan prostat biyopsileri nedeniyle en az komplikasyon riski ile en doğru prosedürü seçme ihtiyacı doğmuştur (2).

Günümüzde prostat biyopsisi en yaygın olarak transrektal (TR) yol ile ultrasonografi (USG) rehberliğinde gerçekleştirilmektedir. Son yıllarda, Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin klinik olarak önemli prostat kanserinin tespitini büyük ölçüde kolaylaştırdığı saptanmıştır (3). Bu nedenle MRG ve USG görüntülerini senkronize ederek kanserli dokuyu saptamayı kolaylaştıran füzyon prostat biyopsi kullanıma girmiştir (4). Bu gelişmeler klinik önemli kanser saptama oranını artırmış olmakla birlikte TR prostat biyopsisinin yüksek enfeksiyöz komplikasyon riskine sahip olması önemli bir problem olmaya devam etmektedir (5). Son yıllarda transperineal (TP) yol ile prostat biyopsisi yapılmasına ilgi giderek artmaktadır. Bu yaklaşımda barsak bakterileri ile bulaş riskinden korunma söz konusu olmaktadır.

Bu bölümde TP prostat biyopsisinde son yenilikleri değerlendirip prosedürel bir bakış sunacağız. Bununla beraber TP ve TR prostat biyopsilerini son teknolojik yenilikler ışığında hasta konforu, kanser yakalama oranları ve komplikasyon riskleri açısından karşılaştıracacağız.

Transperineal Prostat Biyopsisinde Prosedürel Opsiyonlar

Mekanik Stepper-Based Yaklaşım

TP prostat biyopsisi yapmak için en yaygın yöntem, bir ızgara ile donatılmış mekanik step ünitesi eşliğinde iğne kılavuzu kullanmaktır. Ultrason probu step ünitesine monte edilmiştir ve iğneler ızgaradan geçerek perine derisine ulaşır (**Resim 1**). Bu teknik üroloğa, prostatı sistematik bir şekilde örnekleyecek değişik şablonlar kullanma imkanı sunar. Prostat örneklemesi için çok etkili olsa da hem cihaz gereksinimi hem de anestezi ihtiyacı nedeniyle kısmen zorluklar içermektedir. Komplikasyonlarına baktığımızda, hastaların %24'ünde akut idrar retansiyonu, %26'sında rektal ağrı ve %41'inde perine ağrısı bildirilmiştir. Ay-

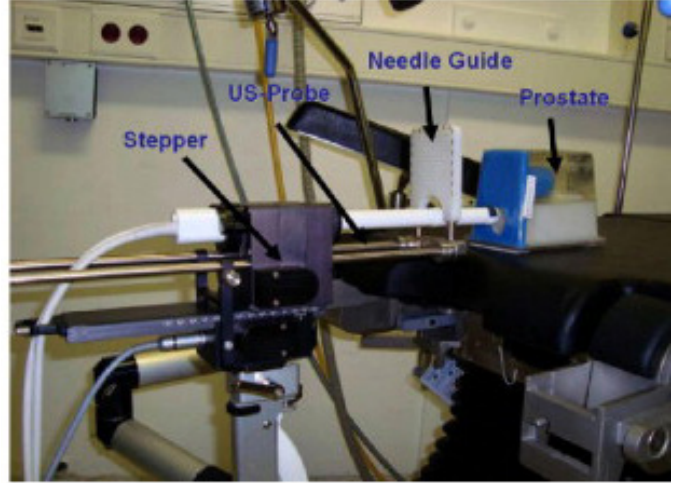


Resim 1. Transperineal biyopsi ultrason ve step ünitesi*

rica bazı hastalarda zayıf işeme ve cinsel fonksiyon bozukluğu da saptanmıştır (6).

Freehand Transperineal Prostat Biyopsisi

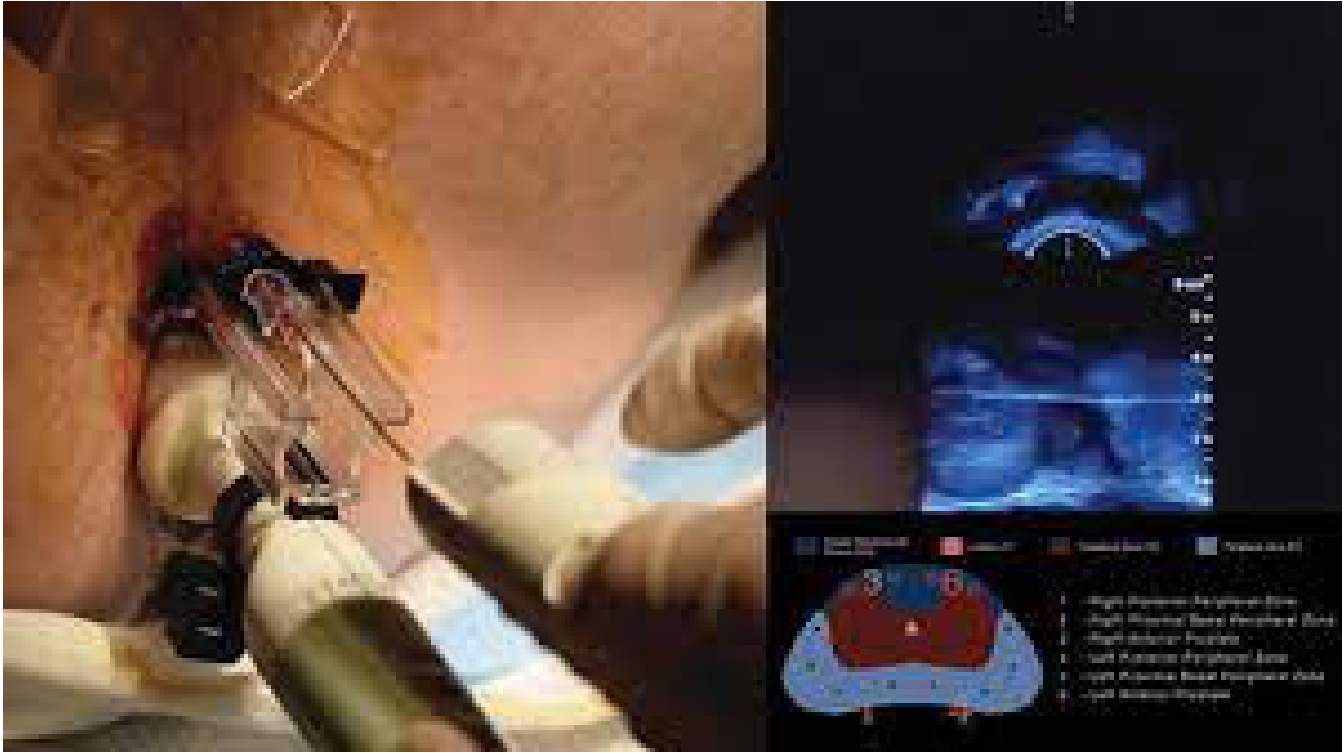
Mekanik stepper-based yaklaşımının dezavantajlarının üstesinden gelmek için bazı ürologlar, ayakta tedavi imkanı sağlayan bir freehand yani "serbest el" tekniği ile lokal anestezi altında perineal prostat biyopsisi tanımlamışlardır. Bu teknikte, perineal bölgeye lokal anestezi madde uyguladıktan sonra ortak erişim sağlayan bir kanül perineal cilde konulur ve biyopsi iğnesi kanülden geçirilir. Prostat örnekleme bu kanülden gerçekleştirilir (**Resim 2**). Ürolog iğneyi yönlendirebilir ve serbestçe örnekleme yapabilir. 2016 yılında yapılan bir derlemede, freehand transperineal prostat biyopsisi yapılan total 274 hastanın 244'ünde lokal anestezi kullanılmış ve bu hastaların ortalama işlem süreleri 7.9 dakika saptanmıştır (7). Sistemik enfeksiyon, idrar retansiyonu,



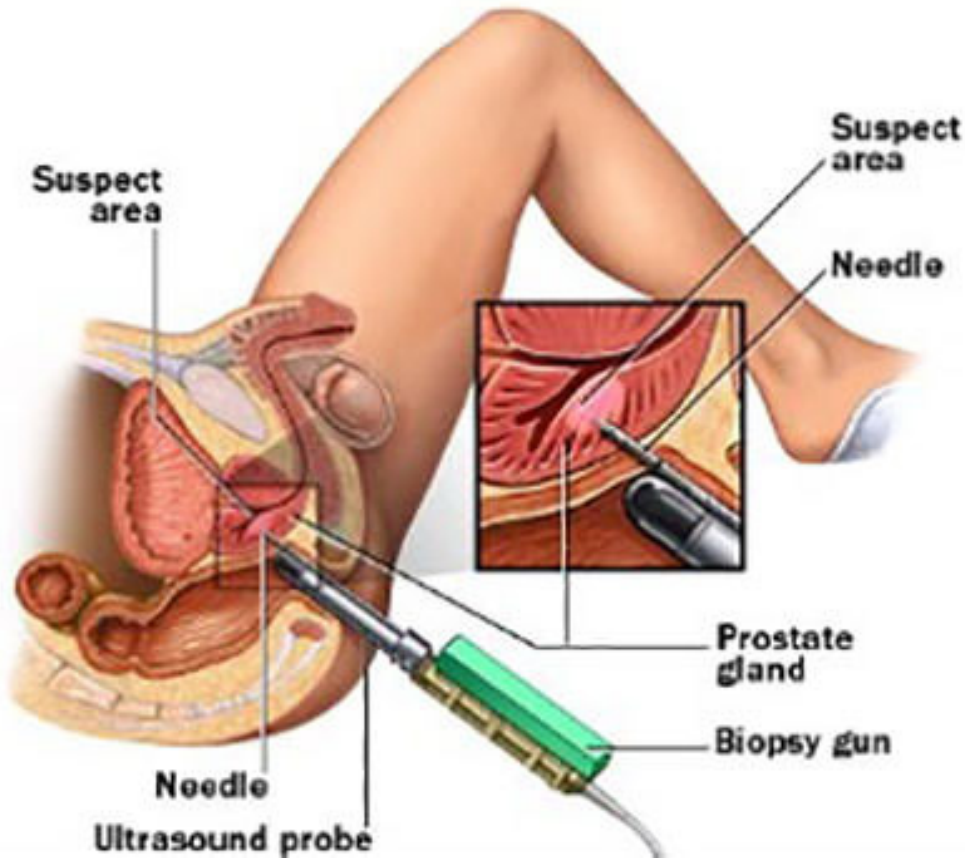
hematüri veya şiddetli ağrı gibi major bir komplikasyon gelişmemiştir. Freehand transperineal prostat biyopsisi için benzer sonuçlar içeren makaleler literatürde mevcuttur (8,9).

TP prostat biyopsisine freehand yaklaşımı kolaylaştırmak için, amaca yönelik bir çok cihaz tanıtılmıştır. Örneğin, Cambridge Prostate Biopsy (CamPROBE) kılavuz iğnesi Birleşik Krallık'ta geliştirilmiştir. Bu cihaz, lokal anestezi için enjektörün takılabileceği entegre bir iğne içerir ve perine derisinden prostat kapsülüne kadar işlemi yapmak için yeterli uzunluğa sahiptir (**Resim 3**). 2018 yılında yapılan bir kohort çalışmasında, daha önce TR prostat biyopsisi yapılan 30 hastaya CamPROBE cihazı ile lokal anestezi altında TP prostat biyopsisi uygulanmış ve bu hastaların hiç birinde enfeksiyon ve üriner retansiyon gelişmemiştir. Hastaların %67'inde hematüri %62'inde hematospermi saptanmıştır (10).

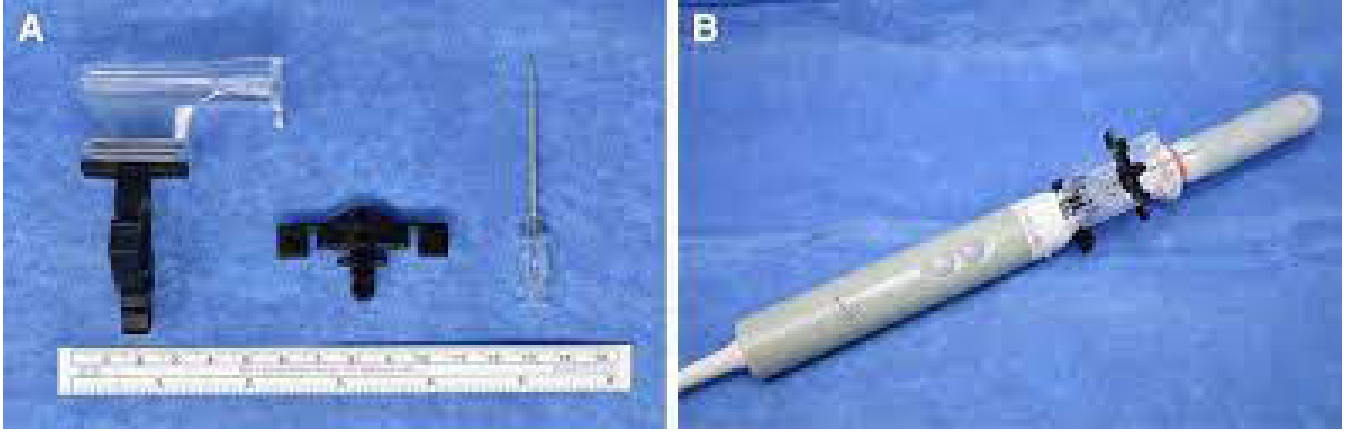
Freehand yaklaşımı etkili bir teknik olmasına rağmen ultrason probunun erişim kanülüne entegre olmaması önemli bir eksiktir. Bu nedenle ürolog,



Resim 2. Freehand biyopsi uygulaması *



Resim 3. Cambridge Prostate Biopsy (CamPROBE) ünitesinin şematik görünümü *



Resim 4. Precision Point Transperineal Erişim Sistemi (Perineologic, Cumberland) *

biyopsi iğnesini görüş açısında tutmak için ultrason probunu sürekli döndürmek zorunda kalır. Bu da ekstra enerji ve zaman harcamayı gerektirir. Bunun üstesinden gelebilmek için, Precision Point Transperineal Erişim Sistemi (Perineologic, Cumberland) geliştirilmiştir. Bu sistemde bir erişim kanülü kullanılan ultrason probuna bağlanarak, biyopsi iğnesinin ultrason ile hizalanmasını sağlar. Herhangi bir ultrason ünitesine senkronize çalışıp aksiyel ve sagittal kesitlerde biyopsi alabilmek için orijinal olarak tasarlanmıştır (**Resim 4**). Bu özellik kullanıcının iğneyi yüksek derecede hassasiyetle ilgi alanlarına yönlendirme yeteneğini büyük ölçüde arttırmıştır.

Araştırmacılar MRG senkronizasyonu olmadan Precision Point cihazı kullanılarak transperineal prostat biyopsisi yapılan 43 hastadan oluşan bir seride %48,8 kanser oranı bildirmiştir (11). Vakaların %4,7' sinde akut üriner retansiyon ve %2,3' ünde kateterizasyon gerektiren hematüri gelişmiştir. Tüm vakalarda periprosedürel antibiyotiklerin ihmal edilmesine rağmen enfeksiyöz komplikasyon olmamıştır. Precision Point cihazı kullanılarak MRI senkronizasyonu da yapılan vakaların dahil edildiği bir çalışmada kanser saptama oranı %87,1 olarak saptanmıştır (12). Aynı cihazın kullanıldığı bir diğer seride kanser saptama oranı MRG senkronizasyonu ile % 88,6, MRG senkronizasyonu olmadan % 61,3 olarak belirlenmiştir (13).

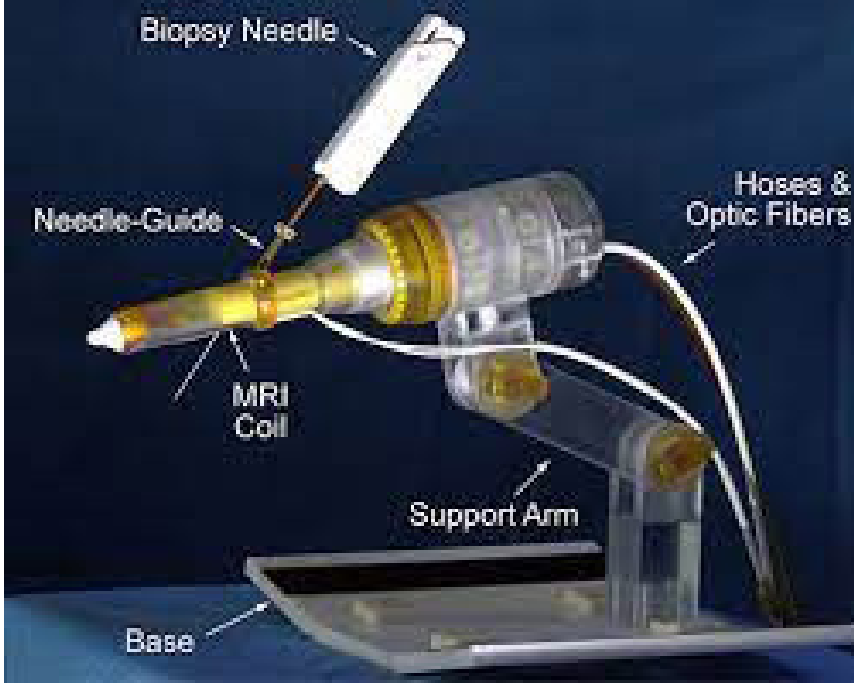
MRG Kılavuzluğunda Transperineal Prostat Biyopsisi

Prostat kanseri teşhisinde biyopsi öncesi MRG kullanımı çok önemli bir rol oynamaktadır. Prospektif, çok merkezli çalışmaların sonuçları, klinik olarak anlamlı prostat kanseri tespitinin standart sistematik biyopsi ile karşılaştırıldığında MRG hedefli biyopsi yapılan erkeklerde daha fazla olduğunu göstermiştir (14).

Çok sayıda MR-Füzyon Biyopsi sistemi halihazırda mevcuttur (Uronav, Koelis, Artemis, BkFusion). Uzun zamandır bu sistemler TP prostat biyopsisi için kullanılmaktadır. Son birkaç yıldır bir bölümü TR prostat biyopsisine de entegre oldular. Önceleri ağırlıklı olarak TP prostat biyopsisi kognitif füzyon şeklinde yapılmaktaydı. Ancak son zamanlarda birçok ürolog, sofistike donanım ve yazılım tarafından yönlendirilen bir füzyon platformu kullanmaktadır. Buradaki avantajlardan biri, lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinin sisteme ayrı ayrı kaydedilebilmesidir. Ayrıca düzenli aralıklarla biyopsiler planlandığında, aktif izlem sırasında lezyonlardaki değişiklikler değerlendirilebilir (15).

Robot Yardımlı Transperineal Prostat Biyopsisi

Prostat biyopsi teknolojisi geliştikçe ister TR ister TP olsun prostat kanserini daha doğru bir şekilde tes-



Resim 5. Robot Yardımlı TP Biyopsi Ünitesi *

pit etmekte karşılaşılan önemli problemlerden biri biyopsi iğne pozisyonlarını önceden kesin olarak planlama yeteneğinin olmamasıdır. İşlem süresini kısaltmak ve hata oranını düşürmek için biyopsi tekniğinde ve iğne yörüngesinde ayarlamalar yapılmaktadır. Ayrıca cihaz ve kullanıcı tecrübesi kanser tespit oranlarını etkilemektedir (16,17). Robot yardımcı prostat biyopsisi yüksek maliyetle de olsa bu problemlerin üstesinden gelmeyi amaçlamaktadır. Bu sistem her biyopsinin hastanın kliniğine uyarlanabilmesine de olanak verir. Prostatın belirli bölgeleri veya önceki biyopsi bölgelerine kolaylıkla ulaşılabilir ve hızlı bir şekilde yeniden biyopsi yapılabilir. Hızlı ve çok yönlü hareket kabiliyeti geleneksel prostat biyopsisine özgü öğrenme eğrisini ve operatörler arası değişkenliği neredeyse ortadan kaldırır.

Robotik perineal prostat biyopsisinde freehand tekniğinde olduğu gibi, biyopsi iğneleri, prostat bezinin her iki lobu için tek bir noktadan perineal cilde girer. Bu girişlere pivot point denir ve prostatın o lobu için bazal, medial ve apekten örnekleme bu tek giriş ile sağlanmış olur (**Resim 5**). İşlem standart olarak; görüntü elde etme, 3D yüzey modelleme, hedef planlama, pivot noktası hazırlama ve yürütme basamaklarından oluşur. Üç eksenle çalışan biyop-

si tabancası kullanılır. İlk pilot çalışmada, daha önce prostat biyopsisi yapılmış olan 20 hastaya robot yardımcı TP biyopsisi uygulanmıştır (18). Genel anestezi altında yapılan işlemde ortalama alınan biyopsi kor sayısı 28,5 ve ortalama işlem süresi 32,5 dakikadır. 20 hastanın 2'sinde biyopsi sonrası kateterizasyon gerektiren idrar retansiyonu gelişmiştir. Enfeksiyöz komplikasyon, rektum içine kanama veya perineal hematoma rapor edilmemiştir. Özellikle biyopsinin alındığı noktada iğne hedefleme doğruluğunu daha iyi değerlendirmek için daha ileri çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca, maliyet de göz önünde bulundurularak geleneksel biyopsi ile karşılaştırıldığında robotik sistemlerde herhangi bir yararın gerçekten var olup olmadığını belirlemek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Transperineal Prostat Biyopsisi Tercih Nedenleri

Enfeksiyöz Komplikasyonlar

TR prostat biyopsisinde enfeksiyöz komplikasyon oranları %0,1 - %7 arasında iken sepsis oranları %0,3 - % 3 arasında değişmektedir (19). TP prostat

biyopsisinde ise periprosedural antibiyotik kullanımı olmasa dahi, rektal flora bulaşı olmaması nedeniyle enfeksiyöz komplikasyon riski çok düşüktür. Cilt kontaminasyonuna bağlı enfeksiyonlar seyrek de olsa görülebilir (20). TP prostat biyopsisi yapılan 577 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada işlem öncesi tek doz intravenöz sefalosporin verilen hiçbir hastada hastane yatışı gerektiren enfeksiyon gelişmemiştir (21). Yine bir derlemede, TP yapılan 6609 hastanın sadece 5'inde hastane yatışı gerektiren enfeksiyon görülmüştür (22). Yakın zamanlı bir çalışmada TR prostat biyopsisinde TP prostat biyopsisine göre işlem sonrası ateş görülme olasılığı 5 kat fazla bulunmuştur (11). Bu veriler TP prostat biyopsisi için antibiyotik profilaksisi yapmanın gerekliliğini tartışmaya açmaktadır.

Nonenfeksiyöz Komplikasyonlar

Enfeksiyöz olmayan bir takım komplikasyonlar da yaklaşımdan bağımsız olarak prostat biyopsisinden sonra görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar; hematüri, hematokezya, hematospermi, ağrı ve idrar retansiyonunu içerir. Onbir çalışmanın meta analizinde enfeksiyöz olmayan komplikasyonların çoğunda TP yaklaşımın TR yaklaşıma göre daha güvenli olduğu gösterilmiştir (23). Hematüri ve hematospermi açısından ise anlamlı farklılık bulunmamıştır. 1237 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada TP prostat biyopsisi sonrası akut üriner retansiyon oranı %1,6 saptanmıştır (24). Alınan biyopsi sayısının artmasının akut üriner retansiyon açısından riskli olduğu düşünülmektedir.

Prostat Kanseri Tespiti

Enfeksiyöz komplikasyonlardaki avantajının yanında prostat kanseri tespitinde de TP yaklaşım bir çok araştırmacıya göre TR yaklaşıma göre daha başarılıdır. TR prostat biyopsisi ile saptanan kanserli hastaların radikal prostatektomi spesmenleri simüle edilerek yapılan bir çalışmada TP yaklaşımda prostat kanseri tespit oranı % 82.5 iken TR yaklaşımda bu oran % 72.5 saptanmıştır (25). TP ve TR yaklaşım ile

saptanan 1132 radikal prostatektomi spesmeninin incelendiği bir diğer çalışmada TP yaklaşımın daha fazla anterior prostat tümörü yakaladığı ve daha küçük boyutlu tümörleri yakalamada daha etkili olduğu saptanmıştır (26). Prostat kanserlerinin yaklaşık % 40'ı anterior bölge kaynaklıdır ve TR yaklaşım ile bu tümörlerin yaklaşık % 80 oranında tespit edilemediği düşünülmektedir. Randomize prospektif bir diğer çalışmada PSA seviyeleri 4.1 ila 10 arası olan erkeklerde TP yaklaşımın transizyonel bölge kanserlerini saptamada daha etkili olduğu görülmüştür (27).

Hasta Konforu

Klinisyenler arasında TP prostat biyopsisi tercihini etkileyen nedenlerden en önemlisi, bu yaklaşımın anestezi altında yapılabilmesi olmasıydı. Ancak bu artık doğru değildir. Lokal anestezi altında TP prostat biyopsisi güvenli ve konforlu bir şekilde uygulanabilmektedir. Son yıllarda TP prostat biyopsisi sırasında yeterli lokal anestezi sağlanması için birçok teknik tanımlanmıştır. Perineal sinir bloğu, periprosstatik sinir bloğu, pudendal sinir bloğu veya prostatik apeks sinir bloğu bunlardan bazılarıdır. Periprosstatik sinir bloğu uygulanarak TP prostat biyopsisi yapılan hastaların dahil edildiği bir çalışmada kabul edilebilir ağrı skorları elde edilmiştir. Visual analog skala kullanılmış ve 100 üzerinden ağrı skorları, analog girişi sırasında 10.5, lokal anestezi sırasında 37.5 ve biyopsi sırasında 28 saptanmıştır (28).

Sonuç olarak; TR prostat biyopsisi prostat örnekleme için halihazırda en sık kullanılan yöntem olmaya devam etmektedir. Ancak anterior bölge tümörleri ve klinik önemli prostat kanseri yakalamadaki başarısı ve düşük enfeksiyon riski ile TP yaklaşım, prostat örnekleme için lokal veya genel anestezi altında, MR kılavuzluğunda ve hatta robotik yöntem ile kolaylıkla uygulanabilmektedir.

(*Not: Makaledeki resimler www.canva.com internet sitesinden alınmıştır.)

KAYNAKLAR

- Farwell WR, Linder JA, Jha AK. Trends in prostate-specific antigen testing from 1995 through 2004. *Arch Intern Med* 2007;167(22):2497–502.
- Yasin Bhanji, MDa, Mathew J. Allaway, DOB, Michael A. Gorin, MD Recent Advances and Current Role of Transperineal Prostate Biopsy
- Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; 389(10071):815–22
- O'Connor LP, Lebastchi AH, Horuz R, et al. Role of multiparametric prostate MRI in the management of prostate cancer. *World J Urol* 2020.
- Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, et al. An update of the American Urological Association white paper on the prevention and treatment of the more common complications related to prostate biopsy. *J Urol* 2017;198(2):329–34.
- Miah S, Eldred-Evans D, Simmons LAM, et al. Patient Reported Outcome Measures for transperineal template prostate mapping biopsies in the PICTURE etudy. *J Urol* 2018;200(6):1235–40.
- DiBianco JM, Mullins JK, Allaway M. Ultrasound guided, freehand transperineal prostate biopsy: an alternative to the transrectal approach. *Urol Pract* 2016;3(2):134–40.
- Stefanova V, Buckley R, Flax S, et al. Transperineal prostate biopsies using local anesthesia: experience with 1,287 patients. prostate cancer detection rate, complications and patient tolerability. *J Urol* 2019;201(6):1121–5.
- Marra G, Zhuang J, Marquis A, et al. Pain in men undergoing transperineal free-hand mpMRI fusion-targeted biopsies under local anesthesia: outcomes and predictors from a multicenter study of 1,008 patients. *J Urol* 2020
- Thurtle D, Starling L, Leonard K, et al. Improving the safety and tolerability of local anaesthetic outpatient transperineal prostate biopsies: a pilot study of the CAMbridge PROstate Biopsy (CAMPROBE) method. *J Clin Urol* 2018;11(3):192–9.
- Meyer AR, Joice GA, Schwen ZR, et al. Initial experience performing in-office ultrasound-guided transperineal prostate biopsy under local anesthesia using the precisionpoint transperineal access system. *Urology* 2018;115:8–13.
- Gorin MA, Meyer AR, Zimmerman M, et al. Transperineal prostate biopsy with cognitive magnetic resonance imaging/biplanar ultrasound fusion: description of technique and early results. *World J Urol* 2020;38(8):1943–9.
- Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20(1):100–9.
- Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2020; 382(10):917–28.
- Mortazavi-Tabatabaei SAR, Ghaderkhani J, Nazari A, et al. Pattern of antibacterial resistance in urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med* 2019;10:169.
- Meng X, Rosenkrantz AB, Huang R, et al. The institutional learning curve of magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted prostate biopsy: temporal improvements in cancer detection in 4 years. *J Urol* 2018;200(5):1022–9.
- Halstuch D, Baniel J, Lifshitz D, et al. Characterizing the learning curve of MRI-US fusion prostate biopsies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019;22(4): 546–51.
- Ho H, Yuen JS, Mohan P, et al. Robotic transperineal prostate biopsy: pilot clinical study. *Urology* 2011; 78(5):1203–2120.
- Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, et al. An update of the American Urological Association white paper on the prevention and treatment of the more common complications related to prostate biopsy. *J Urol* 2017;198(2):329–34.
- Thompson PM, Pryor JP, Williams JP, et al. The problem of infection after prostatic biopsy: the case for the transperineal approach. *Br J Urol* 1982;54(6): 736–40.
- Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol* 2017;35(8):1199–203.
- Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and “superbugs”: Should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int* 2014;114(3):384–8.
- Xiang J, Yan H, Li J, et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019;17(1):31.
- Stefanova V, Buckley R, Flax S, et al. Transperineal prostate biopsies using local anesthesia: experience with 1,287 patients. prostate cancer detection rate, complications and patient tolerability. *J Urol* 2019;201(6):1121–5.
- Vis AN, Boerma MO, Ciatto S, et al. Detection of prostate cancer: a comparative study of the diagnostic efficacy of sextant transrectal versus sextant transperineal biopsy. *Urology* 2000;56(4):617–21.
- Hossack T, Patel MI, Huo A, et al. Location and pathological characteristics of cancers in radical prostatectomy specimens identified by transperineal biopsy compared to transrectal biopsy. *J Urol* 2012;188(3):781–5.
- Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11(2): 134–8.
- Kum F, Elhage O, Maliyil J, et al. Initial outcomes of local anaesthetic freehand transperineal prostate biopsies in the outpatient setting. *BJU Int* 2020;125(2): 244–52.

Üç Port Ekstraperitoneal Laparoskopik Radikal Prostatektomi

Yiğit Akın¹, Sacit Nuri Görgel¹, Rodrigo Leon Mar²,
Markos Karavitakis³, Sakıp Erturhan⁴, Yaşar Özgök⁵

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Centro Medico Nacional Siglo XXI'da médico de base Urología, Üroloji Anabilim Dalı, Mexico City, Meksika

³ Center of Minimal Invasive Urology Athens Medical Center, Atina, Yunanistan

⁴ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁵ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Prostat kanserinin minimal invaziv cerrahi seçenekleri son yıllarda teknolojik ilerlemeler doğrultusunda baş döndürücü hızla gelişmektedir. Aynı minvalde cerrahi teknikler de bundan nasibini almaktadır. Robotik cerrahi prostat kanserinin tedavisinde güncel minimal invaziv tedavi seçeceği olsa da; yayılımını ve klinik kullanımını engelleyen dezavantajlardan dolayı halen gözler laparoskopik yöntem üzerindedir. Ek olarak robotik cerrahi mevcut olmadığında tavsiye edilen minimal invaziv radikal prostatektomi ameliyat şekli "laparoskopik radikal prostatektomi"dir. Prostat kanseri cerrahi tedavisinde yeni geliştirilen laparoskopik ameliyat yöntemleri tüm bunlara ek olarak gelecek vaat eden minimal invaziv yaklaşımlar sunabilir. Bu sayede başarılı cerrahi, onkolojik güvenilir ve kısa sürede kazanılan fonksiyonel sonuç-

ları elde edilmesi gündeme gelebilir. Ayrıca hastanın, cerrahın ve operasyona dahil olan ekibin konforu da arttırılabilir. Avantajlı fiyat maliyet sunabilir.

Bu bölümde, literatürde ilk defa tarafımızca tanımlanan "3 port laparoskopik ekstraperitoneal radikal prostatektomi" cerrahi tekniği yöntemi detaylandırılmıştır. Tüm üroloji uzmanlarının donanımına katkısı olmasını temenni ederiz.

Anahtar Kelimeler

Cerrahi teknik, ekstraperitoneal alan, laparoskopi, prostat kanseri, onkolojik sonuçlar

Giriş

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserler arasındadır.

2017 yılında Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre erkeklerde en sık 2. Kanser olarak tanımlanmaktadır (1). Bu hali ile tüm kanserlerde öncelikle detaylı bir klinik evreleme yapıldıktan sonra tedavi seçenekleri belirlemektedir.

Cerrahi tedavi günümüzde evre T1,T2,T3 hatta son zamanlarda T4 evresindeki kanserde de uygun hastalarda güven ile uygulanabilmektedir (2). Cerrahi tedavide minimal invaziv seçeneklerin kullanımı günceldir (3). Hem hastaya hem cerraha avantajlar sunabilmektedir. Operasyon sonrası daha az ağrı, kısa zamanda taburculuk sağlanması, daha az cerrahi alan enfeksiyonu, kısa sürede işe dönüş sağlanması, daha fazla kozmetik avantajların sunulabilmesi hasta açısından sağlanan faydalardır (4). Tüm cerrahi ekibi operasyonun görmesi, daha fazla cerrahi anatomik diseksiyon imkanı, cerrahi alanın daha büyük büyütmede görülebilmesi ise cerrahi ekip açısından avantajlardır (5).

Laparoskopik cerrahinin yukarıda bahsi geçen avantajlarının yanında bir de dezavantajları mevcuttur; uygun cihazların gereksinimi, dokuma hissi olmaması, laparoskopik cerrahi anatomiye uyum sağlamadaki güçlük, azalmış derinlik algısı, el-göz

koordinasyonu gerekliliği, dar çalışma alanı gibi klasik açık cerrahide görülmeyen bazı zorluklarla uyum sağlayıp bunlarla baş edebilmeyi gerektirir (6). Ne yazık ki laparoskopik cerrahi prosedürler klasik cerrahinin usta çırak öğretisindeki gibi bir kez cerrahi işlemin görülüp yapılmasıyla sonuçlanmamaktadır. Uzun öğrenme eğrisi ve eğitim programlarına katılım gerektirir. Standardize edilmiş eğitim programları klasik olarak önerilmektedir (7). Radikal prostatektominin laparoskopik yöntem ile gerçekleştirilmesi en zor laparoskopik cerrahi işlemlerden birisidir (8). Bu nedenlerle öğrenmesi ve öğretilmesi, tekniğin transferi zorluklar içermektedir.

Minimal invaziv cerrahiye benimsemiş cerrahlar bu dezavantajları, bu cerrahi modalitenin geliştirilmesi adına azaltabilirler. Bizim de prostat kanserinin cerrahi tedavisinde ilk defa yeni minimal invaziv bir metod arayışına girmemizin başlangıcı laparoskopik radikal prostatektominin (LRP) dezavantajlarını tekrar gözde geçirerek başladı.

Geleneksel LRP'de en az 5 trokar yerleştirilir, birinci cerrah hastanın sol yanında, ikinci cerrah birincinin karşısında ve 3. cerrah ikinci cerrahın yanında sağda yer almaktadır (Resim 1). İkinci cerrahın görevi



Resim 1. Geleneksel laparoskopik radikal prostatektomide trokar yerleşimleri.

hem laparoskopik optiği tutmak hem de yerine göre aspiratör ve diğer laparoskopik ekipmanı aktif olarak kullanmaktır. Bu hali ile tüm prosedüre hâkim olmalı el-göz koordinasyonu üst düzeyde olmalıdır. Üçüncü cerrah ise laparoskopik cerrahi aletleri yerine göre kullanıp daha çok dokuları ekarte etmektedir. Sadece bu hali ile bile çok zor bir cerrahi prosedür daha da komplike hale gelebilmektedir. Ameliyatta katılan tüm cerrahlar tümü ile prosedüre baştan sona hakim olmalıdır. Cerrahi ekibin bileşenlerinden herhangi birinin prosedüre hâkim olmaması ve/veya tecrübe eksikliği prosedürün uzamasına, konsantrasyon kayıplarına yol açabilmektedir. Prosedürün sadeleştirilmesi hem cerrahi ekibe hem de hastaya faydalar sağlayabilir. Bu minvalde geliştirdiğimiz 3-port ekstraperitoneal LRP (eLRP) dünya literatürüne tarafımızca kazandırılmıştır (9).

Yukarıda anlatılanlar ışığında, 3-port eLRP tüm detayları ile bu yazıda incelenmektedir.

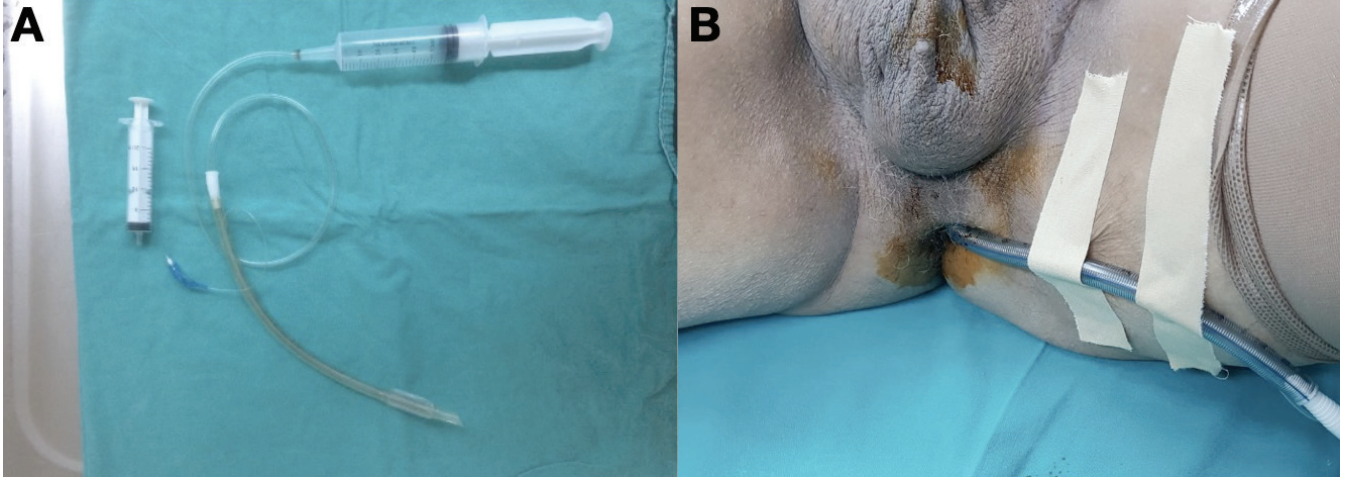
3-port Ekstraperitoneal Laparoskopik Radikal Prostatektomi Cerrahi Teknik

Hasta supin ve 30° modifiye Trendelenburg pozisyonunda gel anestezi altında opere edilmektedir (Resim 2). Laparoskopik için monitör ve yeni nesil elektrokoter cihazları hastan ayak ucuna konumlandırılır. Tüm cerrahi işlem kovansiyoel laparoskopik cerrahi ekipmanlar ve yeni nesil elektrokoter cihazları ile yapılmaktadır.

Cerrahi saha sterilizasyonu öncesi hastaya rektal tüp yerleştirilir. Klinik. evanterinde rektal tüp yok ise 8fr entübasyon tüpü de bu amaçla kullanılabilir (Resim 3). Yaklaşık 10 cm rektumdan ilerletilen tüpün



Resim 2. Hastaya 30° modifiye Trendelenburg pozisyonu verilmesi.



Resim 3. A. 8fr entübasyon tüpü B. Rektal yerleştirilen entübasyon tüpü 20cc hava ile şişirilir.



Resim 4. El yapımı balon trokar; 11mm'lik trokarın ucuna 8 numara steril eldiven baş parmağı adapte edilerek yapıldı.

balonu 20cc hava ile şişilir. Bu prostatın yukarı mobilize edilmesini sağlayıp kolayca diseke olmasına yardımcı olabilir.

Cerrahi alan dezenfeksiyonun ve örtümlerin ardından öncelikle göbek altına gülen yüz kesi yapılır veya tercihen göbeğin 5 cm sağ inferior laterale yaklaşık 12cm'lik vertikal kesi yapılarak katlar geçer. Fasyaya ulaşılır ve kaudalden kraniale sadece fasya kesilir. Kaslar lateralize edildikten sonra sonra Balon trokar (Braun, Almanya) kullanılarak (Resim 4) Retzius'ta yeterli alan oluşturulur. Elimizde hazır balon trokar yok ise 11mm'lik trokarın ucuna steril eldiven baş veya işaret parmağı kesip suture ile adapte edilerek el yapımı balon trokar elde edilebilir (Resim 4). Bu tüpe idrar torbası bağlanır ve torba kısmı kesilerek 50cc'lik gavaj enjektörü kordonuna takılır yerleştirilir. Bu gavaj enjektörü operasyon sonunda rektal yaralama kontrolü amaçlı kullanılır.

Ardından sağ ve sol çalışma trokarları manuel olarak 4 parmak uzaklığa inferior ve laterale 40° açı ile yerleştirilir. Daha sonra kamera trokarı yerleştirilir ve operasyona başlanır (Resim 5).



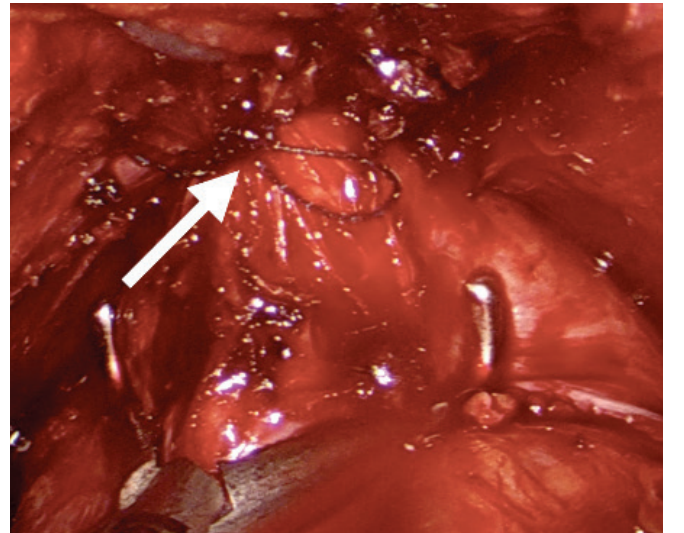
Resim 5. Operasyonda 3 adet 10/11 mm'lik trokar kullanılmaktadır.



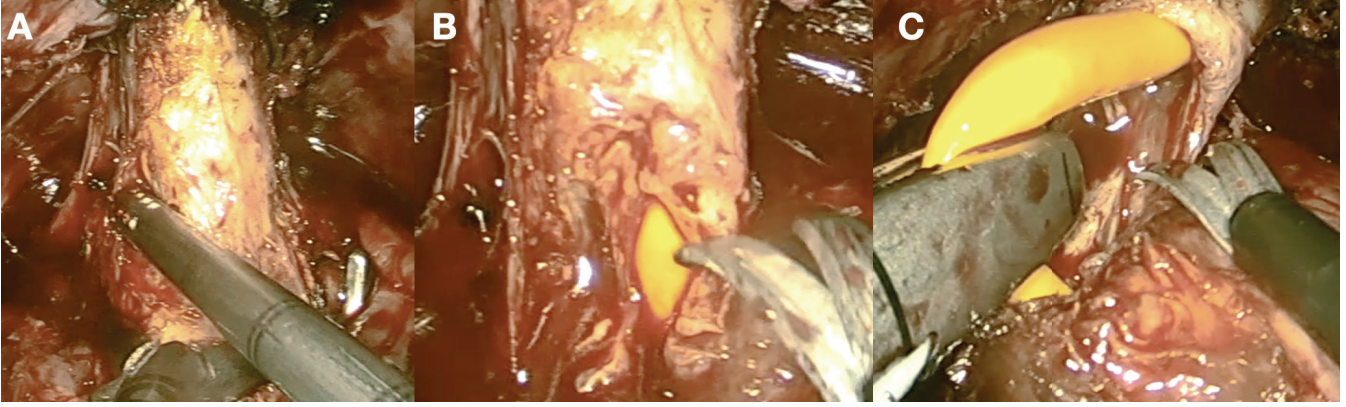
Resim 6. Birinci cerrahın operasyon sırasındaki pozisyonu, ikinci cerrah oturarak sadece laparoskopiyi tutmaktadır.

Birinci cerrah hastanı baş kısmına geçmektedir ve tüm prosedür bu şekilde tamamlanmaktadır. Bu sayede hem yan pozisyonunda operasyon sırasında daha fazla yorgunluk engellenir, dolaylı yoldan konsantrasyon kaybı önlenmektedir (Resim 6). Birinci cerrah tüm operasyonu dik postürde tamamlanmakta bu sayede laparoskopiyi günlük rutinde sık kullanan cerrahlara özgü kambur postür engellenebilmektedir.

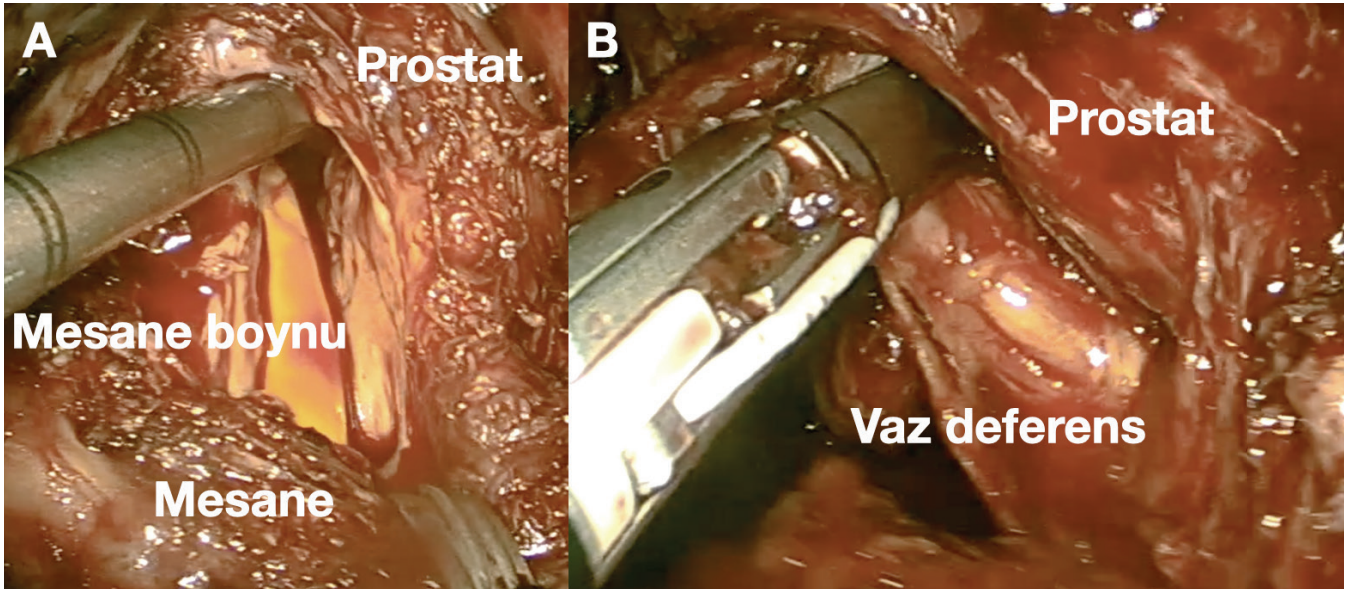
Pnömoretroperitoneum oluşturulduktan sonra eksplorasyonun ardından ilk olarak bilateral obturator lenf nodu diseksiyonu yapılır. Tüm hastalarımıza lenf nolu direksiyonu yapmaktayız. Daha sonra bilateral endopelvik fasyalar kesilir, derin dorsal veni bağlamak için 2/0 V-Lok sütürü kullanılır (Resim 7).



Resim 7. Derin dorsal ven kompleksinin 2/0 v-lok sütür ile bağlanması.



Resim 8. Üretra diseksiyonu. A Üretra etraf dokuda serbestlenir. B. Üretra kesilir ve. Foley sonda traksiyona alınır. C. Üretral kesi ekolojik prensipler çerçevesinde kollikulus seviyesinden tamamlanır.

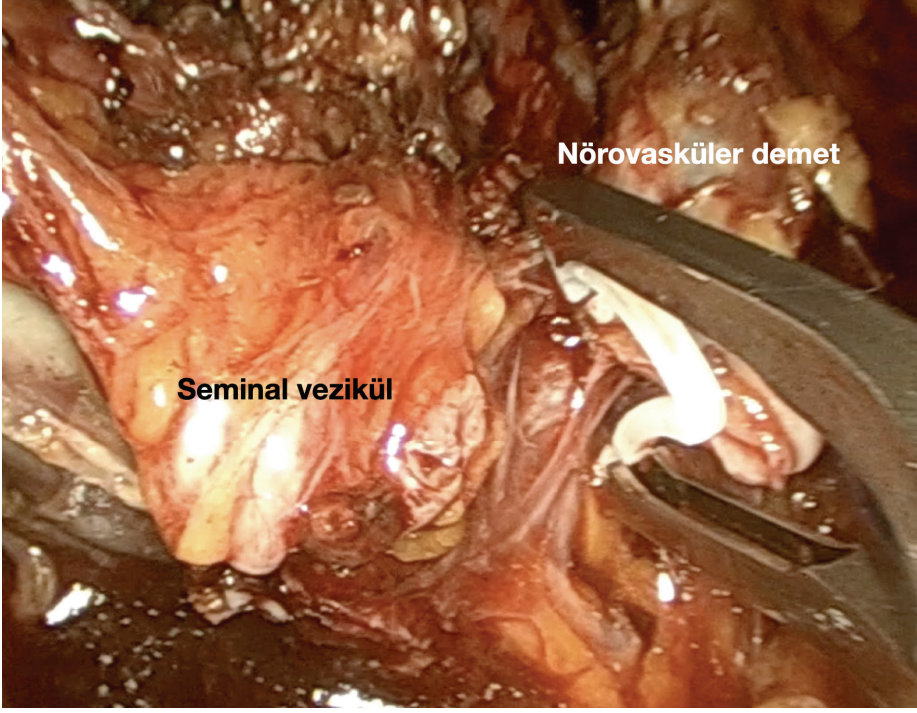


Resim 9. Mesane boyunun direksiyonu ve vaz deferens serial veziküllerin kesilmesi. A. Mesane boyunun direksiyonu, B. Vaz deferenslerin diseksiyonu.

Ardından derin dorsal ven dikkatlice kesilir ve üretra diseke edilir. Üretranın internal ve eksternal tabakaları dikkatlice diseke edildikten sonra üretra prostata yakın kesilir. Üretral foley sonda traksiyona alınır ve kollikulus seviyesinden üretral kesi tamamlanır (Resim 8). Bu aşamada özellikle prostat apeksini direksiyonuna dikkat edilir. Cerrahi pozitiflik bırakılmaması önemlidir. Eksternal üretral sfinkterin diseke edilmemesi ve kesilmemesi önemlidir. Uygun hastalarda ekstrasfasyal sinir koruyucu teknik uygulanacak ise puboprostatik ligamanların medialden kesi yapılarak endopelvik faysalar diseke edilir.

Bu sırada üretral güdük olabildiğince uzun bırakılır. Daha sonra üretral foley sonda dışarıdan hafifçe traksiyona alınır ve mesane boynu koruyucu teknik kullanılarak mesane boynu diseke edilir (Resim 9). Orta lobu olan hastalarda cerrahi prensipler içinde direksiyon yapılırken üreter orifislerinin kesilmemesine özen gösterilir. Mesane boynu kesildikten sonra bilateral vaz deferensler ve seminal veziküller sırasıyla diseke edilir ve kesilir (Resim 9).

Tümörün yerleşimi, hastalığın evresi uygun ve operasyon öncesi erektile fonksiyonu olan hastalarda ekstrasfasyal sinir koruyucu teknik uygulanabilir. Nö-

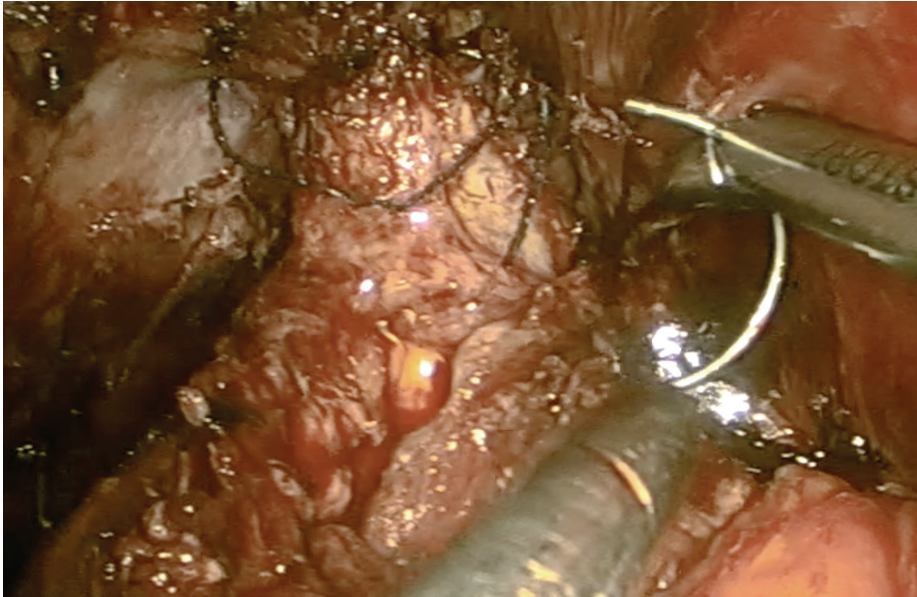


Resim 10. Sinir koruyucu teknikte hemostaz sağlanması.

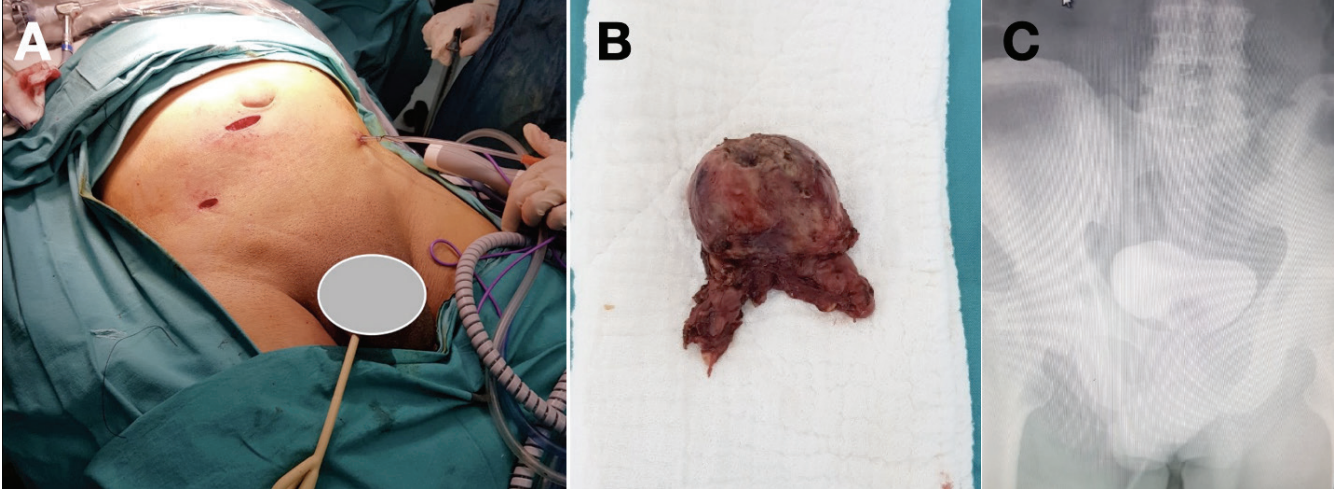
rovasküler demet üzerinde ve etrafında elektrokoter cihazı kullanmadan klipler ile Hemostaz sağlanmalıdır (Resim 10).

Prostatektomi aşaması tamamlandıktan sonra olabilecek rektal yaralanma kontrolü için loj serum ile doldurulur ve operasyon başında yerleştirilen rektal tüpten en az 50cc hava verilerek kontrol edilir. Herhangi bir yaralanma yok ise anastomoz aşaması

geçilir. Anastomoz için 2 adet 3/0 15 cm'lik V-lok dikiş veya 1 adet 3/0 30 cm'lik V-lok dikiş tercih etmekteyiz. Devamlı anastomoz tekniği kullanarak yapılan anastomoz sırasında 20f 3 yollu foley sonda yerleştirmektediriz (10). Bu sütürler sayesinde hızlı ve güvenli anastomoz yapılabilir. Tamamlanan anastomozun su geçirmezliği yaklaşık 150/200cc serum fizyolojik sondadan verilerek kontrol edilir (Resim 11).



Resim 11. Anastomozun sonunda üretral 20f foley sonda üretral gönderilir ve anastomoz sonda üzerinden tamamlanır.



Resim 12. A. Operasyon sonrası kesi yerleri, B. Çıkarılan spesmen örneği, C. Postoperatif 7. Gün çekilen sistografi örneğinde anastomoz kaçacağı yok ve iyileşme tam.

Son olarak drenaj kateteri yerleştirilir spesmen organ torbasına alınarak dışarı çıkartılır ve operasyon sonlandırılır. Postoperatif 7. gün sistografi eşliğinde sonda alınır hastaya Kegel egzersizleri öğretilir ve poliklinik takibine alınır (Resim 12).

Cerrahi tekniğimizin ilk sonuçlarına göre, geleneksel eLRP ile karşılaştırıldığında 3-port eLRP hastalarında hastanede kalış, operasyonda kullanılan karbondioksit gazı ve operasyon süresi klinik ve istatistiksel daha az olarak bulundu. Literatürdeki en yüksek ardışık hasta serisi içeren bu çalışma 3-port eLRP'nin literatürdeki tanıtımının ardından yayınlamıştır (11).

3-Port eLRP uygulanabilirliği, tekniğin transferi ve avantajları ile prostat kanserinin minimal invaziv cerrahi tedavisinde geleneksel laparoskopiden 1 adım daha öne çıkmaktadır. Şüphesiz tecrübeli ellerde yapılmalıdır. Bu ve benzeri cerrahi prosedürler uzun öğrenme eğrisi ve cerrahi tecrübe gerektirmektedir.

Şimdiye kadarki klinik tecrübemizde vaka sayılarının artması ile önceki yayınlarımızdaki üstünlüklerin devam ettiğini gördük (11). Her cerrahi prosedürde olduğu gibi 3 port eLRP'de de komplikasyonlar olmaktadır. En sık ateletaksi ve postoperatif ateş mevcuttu (Clavien 1), hiç konvasiyel yöntem veya sık cerrahiye geniş olmadı. Trokar sayısının azalması, ameliyat süresinin düşmesi ve az sayıda cerrah ile prosedürü gerçekleştirilmesi maliyet avantajı aklı

getirir. Ben Xu ve ark. 3 port eLRP maliyetinin robot ve konvasiyonel eLRP'ye üstün olduğunu gösterdiler (12).

Sonuç olarak, minimal invaziv cerrahi ile ilgilenen ürologlar teknolojinin gelişmesiyle piyasaya sürülen yeni cerrahi ekipman ve görüntüleme cihazları ile yeni cerrahi teknikler geliştirebilirler. Ayrıca laparoskopik cerrahi anatomik detayları daha ayrıntılı ortaya koyabilirler. Tümü birlikte değerlendirildiğinde daha minimal invaziv prostat kanseri cerrahi tedavisi, daha az maliyetler ile her zaman mümkün olabilir. 3-port eLRP prostat kanserinin minimal invaziv cerrahi tedavisinde bu yönleri ile kısa sürede uzun yol kat etmiş; tüm dünyanın ilgisini çekebilmiştir. Tekniğin avantajlarının daha iyi anlaşılabilmesi için yüksek hasta sayılı serilere ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf (son erişim 16.12.2021)
2. Gözen AS, Akin Y, Ates M, Hruza M, Rassweiler J. Impact of laparoscopic radical prostatectomy on clinical T3 prostate cancer: experience of a single centre with long-term follow-up. BJU Int. 2015 Jul;116(1):102-8.
3. Gözen AS, Aktoz T, Akin Y, Klein J, Rieker P, Rassweiler J. Is It Possible to Draw a Risk Map for Obturator Nerve Injury During Pelvic Lymph Node Dissection? The Heilbronn Experience and a Review of the Literature. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015 Oct;25(10):826-32.

4. Al Nasser M, Pini G, Gözen AS, Elashry OM, Akin Y, Klein J, Almouhissen T, Rassweiler J. Comparative study for evaluating the cosmetic outcome of small-incision access retroperitoneoscopic technique (SMART) with standard retroperitoneoscopy using the Observer Scar Assessment Scale: are small incisions a big deal? *J Endourol*. 2014 Dec;28(12):1409-13.
5. Gözen AS, Tokas T, Akin Y, Atis G, Hruza M, Rassweiler J. Pain after hernia repair with simultaneous extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol* 2014; 28: 1143-8.
6. Gözen AS, Tokas T, Akin Y, Atis G, Hruza M, Rassweiler J. Pain after hernia repair with simultaneous extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol*. 2014; 28: 1143-8.
7. Gozen AS, Akin Y. Are structured curriculums for laparoscopic training useful? A review of current literature. *Curr Opin Urol*. 2015; 25(2): 163-7.
8. Akin Y, Ates M, Celik O, Ucar M, Yucel S, Erdogan T. Complications of urologic laparoscopic surgery: a center surgeon's experience involving 601 procedures including the learning curve. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013 May;29(5):275-9.
9. Akin Y, Mar RL, Erturhan S, Kose O, Gorgel SN, Ozcan S, Yilmaz Y, Ozgok Y. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy with 3 trocars: An initial report following the first 36 cases of single-centre. *Urology Video Journal*, Volume 2, 2019,100007
10. Gözen AS, Tokas T, Akin Y, Klein J, Rassweiler J. Impact of barbed suture in controlling the dorsal vein complex during laparoscopic radical prostatectomy. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2015 Apr;24(2):108-13.
11. Akin Y, Kose O, Gulmez H, León Mar R, Erturhan S, Nuri Gorgel S, Demirtas A, Ozgok Y, Ozcan S, Yilmaz Y. A novel surgical technique for extraperitoneal radical prostatectomy with using 3 trocars: Results after 154 cases. *vArch Esp Urol*. 2021 Mar;74(2):231-238.
12. Xu B, Cheng SD, Peng YJ, Zhang Q. Comparison of functional and oncological outcomes of innovative "three-port" and traditional "four-port" laparoscopic radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *BMC Urol*. 2021 Feb 8;21(1):21.

Prostat Kanserinde İmmünoterapi

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

İmmün check point inhibitörleri (ICI)'nin renal hücreli karsinom ve ürotelyal kanserlerdeki tatminkar başarı oranları, prostat kanserinde kullanımlarını da tetiklemiştir. Ancak Prostat kanseri (PCa) tedavisinde bir immünoterapi ilacının kullanılmasına önyargı oluşturacak konu, PCa'nın genel çerçevede immünojenik olmayan-soğuk, kanser grubunda değerlendirilmesidir. Bunun başlıca sebepleri (1);

1. Prostat tümörünün mikro ortamı, antitümör aktiviteleri olan tümör infiltre edici bağışıklık hücreleri için uygun değildir. Ayrıca tümörle ilişkili sınırlı sayıda antijen ve neoantijen içerir.
2. Prostat tümörleri, diğer tümör varlıklarıyla karşılaştırıldığında daha az CD8+ T hücresi barındırır.
3. PCa, diğer kanserlerden daha düşük bir tümör mutasyon yüküne sahiptir.
5. Bazı agresif varyantlarda tersi durum söz konusu olsa da PD-L1 (programmed death ligand-1) ekspresyonu düşüktür.

Ancak yukarıda sıralanan nedenlerle immünojenik olmadığına inanılan PCa ile ilgili geleneksel görüş,

sipuleucel-T çalışması ile sekteye uğramıştır. Minimal veya asemptomatik kastrasyon dirençli prostat kanseri (KRPCa)'nde sağladığı genel sağkalım avantajı ile sipuleucel-T tedavi algoritmasına girmiştir. Çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli IMPACT çalışmasında sipuleucel-T; plaseboya karşı genel sağkalım avantajı (25.8 vs 21.7 ay $p=0.02$) ve ölüm riskinde %22 azalma (HR, 0,78; %95 CI, 0,61-0,98, $p=0,03$) sağlamıştır (2). Ancak sonraki yıllarda yüksek maliyeti ve erişim sıkıntıları nedeniyle ilk başta prostat kanser aşısı olarak sükse yapan sipuleucel-T geri planda kalmıştır.

Son 5 yılın öne çıkan immünoterapi ilaçları olan ICI'lar, renal hücreli karsinomlarda kullanımı ile başlayıp mesane kanserleri ile ürolojik kanserlerde kullanıma girmiştir. Ancak prostat kanserlerinde ise yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü PD-1/PD-L1 antikor cevaplarının düşük olması nedeniyle bu grubu ilaçlara başlangıçta soğuk bakılmıştır. Sonrasında yapılan çalışmalarda PCa'nın genomik değişikliklerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte daha agresif varyant türlerde daha yüksek PD-1/PD-L1 ekspresyonu olabileceği gösterilmiştir (1). Söz konusu bu genomik değişiklikler içerisinde en önemli, homologous

recombination defect (HRD) genlerindeki mutasyondur ki PCa olgularının %23'ünde gösterilmiştir (3). Bu grub içerisinde en kayda değer değişiklik de, biallelik BRCA1/2 genlerinde ortaya çıkmaktadır ki bu durum biyobelirteç olarak metastatik kastrasyon dirençli PCa olgularında Poly-ADP-Ribose Polimerase (PARP) inhibitörlerinin kullanılabileceği hastaları işaret etmektedir (4). Moleküler genetikteki bu gelişmelerin klinik kullanıma yansımaları, ICI'lerinin sadece seçilmiş hasta grubunda etkili olabileceği, buna karşın monoterapi olarak kullanılamayacağı şeklinde olmuştur. Dolayısıyla ICI'lerin; ADT (androjen deprivasyon tedavisi), kemoterapi (docataxel), radyoterapi, PARP inhibitörleri ve PSMA ligand hedefli (¹⁷⁷Lu) ilaçlarla kombinasyon çalışmaları yapılmış ve yapılmaktadır.

1. ADT ile Kombinasyon Çalışmaları

Bu konuda ilk yapılan çalışma, mKRPCa hastalarında Leuprolide+ipilimumab kombinasyonunun tek başına ADT ile karşılaştırıldığı faz II çalışmasıdır. Burada kombinasyon tedavisiyle 3. Ayda ölçülemeyecek PSA oluşan hasta oranı %55 iken tek başına ADT alan hastalarda bu oran %38 olarak bulunmuştur (4). 2013'de hasta alımını kapatan bu çalışmanın yakın gelecekte genel sağkalım datalarının yayınlanması beklenmektedir. 2. Jenerasyon antiandrojen olan enzalutamid ile olan çalışmada ise; 30 enzalutamid alan mKRPCa hastasında progresyon oluşması durumunda enza'yı kesmeden pemprolizumab başlanmış ve median 17.4 aylık izlemde progresyonsuz sağkalım (PFS) 5.6 ay, genel sağkalım 17.3 ay olarak bulunmuştur. Bu tatminkar verilerle birlikte faz III çalışması dizayn edilmiş ve yürümektedir (5). Bir diğer yeni jenerasyon antiandrojen kombinasyon çalışması olan faz III IMBassador 250 çalışmasına 759 mKRPCa hastası dahil edilmiş ve PD-L1 inhibitörü Atezolizumab+ enzalutamid ile tek başına enzalutamid kollarına randomize edilmiştir. Ancak negatif sonuç veren bu çalışmada genel sağkalım, kombinasyon kolunda 15.2 ay, sadece enza alan grupta 16.6 ay (hazard ratio [HR] 1.12, %95 CI 0.91– 1.37; p = 0.28) olarak bulunmuştur (6). Rekürrensiz sağkalım

ve PSA progresyon oranları da aynı şekilde kombinasyon kolu aleyhine bulunmuştur. Olumsuz sonuçlara açıklama olarak otörler, 2. Jenerasyon antiandrojenlerin PCa'da PD-L1 ekspresyonunu downregule etmesi ile açıklamaktadırlar.

2. Kemoterapi ile Kombinasyon Çalışmaları

Aslında ilk bakışta, genel anlamda immün sistemi baskılayan kemoterapi ile immünojenik bir tedavi alternatifi olan ICI'ların birarada kullanılamayacağı düşüncesi oluşabilir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, kemoterapinin tümör dokusunu infiltre eden lenfoid ve myeloid hücre komponentini değiştirebileceği ve NF-B'nin upregülasyonu sayesinde CD-8 (+) sitotoksik T lenfositlerinin sayısını artırabileceği ve daha yüksek PD-L1 sekresyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (7). Faz II Checkmate 9KD çalışmasında 41 mKRPCa hastasına nivolumab + 10 siklus docataxel, sonrasında progresyon oluşana kadar nivolumab ile devam şeklinde bir protokol uygulanmış ve; %46.3 PSA cevabı, 8.2 ay rPFS (radyolojik progresyonsuz sağkalım) ve %71.5 6 aylık rPFS oranı elde edilmiştir (8). Faz III çalışması hasta alımına devam etmektedir. Ayrıca yürütülmekte olan bir diğer faz III çalışmasında da, kemoterapi naive mKRPCa hastalarında enza veya abi sonrası progresyonda docataxel + pemprolizumab kombinasyonunun etkinliği araştırılmaktadır.

3. Radyoterapi ile Kombinasyon Çalışmaları

Radyoterapi-kemoterapi kombinasyonunun pek çok kanser türünde sinerjist etki sağlayarak faydalı olduğu bilinmektedir. İyonizan radyasyonun immün sistem hücrelerini aktive edici etkisi gösterilmesi ile birlikte ICI+ Rdt kombinasyonu kağıt üzerinde mantıklı gibi gözükmiştir. Ancak yapılan çalışmaların sonuçları yüz güldürücü olmamıştır. Faz III çalışmada, en az 1 kemik metastazı olan, docataxel sonrası progresyon oluşmuş mKRPCa hastalarında radyoterapi uygulanmış ve sonrasında ipilimumab ve

plasebo kollarına randomize edilmiştir. Median genel sağkalım; 11.2 vs 10.0 ay (hazard ratio [HR] 0.85, 0.72–1.00; $p=0.053$) bulunmuştur (8). Ancak düşük tümör volümü olan subgroup analizinde ipilimumab alan hastalarda genel sağkalım avantajı oluşmuştur (22.7 vs 15.8 ay, $p<0.0038$).

Bir diğer kombinasyon çalışması ise radium-227 (Rd-227) ile olup mKRPCa hastalarında Rd-227 + avelumab kombinasyonu, tek başına Rd-227 ile karşılaştırıldığı faz1/2 çalışmada kombinasyon kolunda PFS avantajı elde edilmiştir (10.7 vs 3.1 ay; HR 0.35, %95 CI 0.15–0.81; $p = 0.02$) (9).

4. PARP inhibitörleri ile Kombinasyon

Prostat kanserinde ICI'ler ile yürütülmekte olan en fazla sayıda çalışma, PARP inhibitörleri ile yapılan kombinasyon çalışmalarıdır. Çünkü her iki grubu ilacın da; intratümöral CD8 T hücre infiltrasyonunu artırmak, IFN γ üretiminde artış ve PD-L1 ekspresyonunda up-regülasyon gibi potansiyel sinerjik etkileri mevcuttur. PD-L1 hedefli IgG1-K antikoru olan Durvalumab'ın olaparib ile kombinasyonunun DDR gen mutasyonu taşıyan ve taşımayan mix hasta grubunda uygulanması şeklinde dizayn edilen çalışmada; median rekürrensiz PFS 16.1 ay, 12 ay rPFS oranı

%51.5 olarak bulunmuştur. Sonuçlar beklenildiği gibi DDR (+) olan subgrubta kısmi de olsa biraz daha iyi bulunmuştur (12 aylık radyolojik /PSA cevap oranı %53) (10). Ancak ASCO-GU 2020'de sunulan pembrolizumab + olaparib kombinasyonu ile yürütülen çalışmanın %50'ye varan progresyon nedeniyle erken sonlandırılması, PARP inhibitörü + ICI kombinasyon çalışmalarına kısmi bir darbe vurmuştur.

Yukarda bahsedilen ve halen yürütülmekte olan çalışmalar **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Sonuç

Başta sayılan nedenlerden dolayı ICI'lerinin monoterapi olarak kullanılması, etkinliklerinin doğrudan değerlendirilmesini engellemektedir. Kombinasyon çalışmalarına bakıldığında ise oluşan olumlu etkinin hangi ajana bağlı olduğu şeklinde bir soru ortaya çıkmaktadır. Mevcut çalışmalara bakıldığında en iyi sonuçlar konvansiyonel hormonoterapi ile kombine edilen çalışmalardır. Ancak faz III IMBassador çalışmasında negatif sonuç çıkması, hormonoterapi-ICI kombinasyon çalışmalarına büyük darbe vurmuş gözükmemektedir. Aynı şekilde radyoterapi ile kombinasyon çalışmalarının sonuçları da yüz güldürücü olmamıştır. Docataxel ile kombinasyon uygulanan

Tablo 1. İmmünoterapi çalışmaları (Abi:abirateron, enza:enzalutamid, OS:genel sağkalım, Kmt:kemoterapi, mKRPCa: metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Çalışma	n	Hasta grubu	Çalışma grubu	Sonuçlar
IMbassador Faz III	769	mKRPCa, Abi/enza sonrası prog (+)	Enza+İpilimumab vs Enzalutamid	Median OS; 15.2 vs 16.6 ay
KEYNOTE 365 Faz I/II	105	Kmt naive mKRPCa abi sonrası prog (+)	Pemprolizumab + docataxel	PSA cevabı %18 RECIST cevabı %28 %90 yan etki (Grade3-5: %36)
NCT01057810 Faz III	837	Asemp./min sepm. mKRPCa	İpilimumab vs plasebo	Median OS; 28.7 vs 29.7 ay
NCT00861614 Faz III	799	mKRPCa, docataxel sonrası prog. (+)	İpilimumab vs Rdt	Median OS; 11.1 vs 10 ay
NCT02861573 Faz I/II	84	mKRPCa, docataxel sonrası prog. (+)	Pembrolizumab + Olaparib	PSA cevabı %9 RECIST cevabı %8 %83 yan etki (+)
NCT02814669 Faz I	45	mKRPCa, Abi/enza sonrası prog. (+)	Atezolizumab + Radium-227	Objektif yanıt %6 Grade 3-4 yan etki %52
CheckMate 9KD Faz II	41	Kmt naive mPCa	Nivolumab + docataxel	Objektif yanıt %36 PSA cevabı %46

öncül çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiş olup Faz III çalışmasının sonuçları beklenmektedir. PARP inhibitörleri ile kombinasyon çalışmalarında ise öncelikli problem yan etkilerin nasıl azaltılabileceği konusuna kaydı ifade edilebilir.

Sonuç olarak ICI'lerinin mevcut veriler ışığında tedavi şemasına girmesi zor gözükmemektedir. Yürütülen faz III çalışmalarla birlikte ve yeni tanı alan metastatik hormon naiv hastalarda yapılacak çalışmaların sonuçları beklenilmektedir..

KAYNAKLAR

1. Heidegger I, Necchi A, Pircher A et al. A Systematic Review of the Emerging Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Will Combination Strategies Improve Efficacy? *Eur Urol Oncol.* 2021 Oct;4(5):745-754.
2. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 29;363(5):411-22.
3. Chung JH, Dewal N, Sokol E, et al. Prospective comprehensive genomic profiling of primary and metastatic prostate tumors. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1-23.
4. Sokol ES, Pavlick D, Khiabani H, et al. Pan-cancer analysis of BRCA1 and BRCA2 genomic alterations and their association with genomic instability as measured by genome-wide loss of heterozygosity. *JCO Precis Oncol* 2020;4:442-65.
5. Yu E, Xu L, Kim J, Antonarakis ES. KEYLYNK-010: phase 3 study of pembrolizumab (PEMBRO) plus olaparib (OLA) vs enzalutamide (ENZA) or abiraterone (ABI) in ENZA- or ABI-pretreated patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who had progression on chemotherapy (CTx). *Ann Oncol* 2019;30 (Suppl 5):v325-55.
6. Sweeney CJ, Gillesen S, Rathkopf D, et al. IMbassador250: a phase III trial comparing atezolizumab with enzalutamide vs enzalutamide alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Cancer Res* 2020;80(16 Suppl), Abstract CT014.
7. Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res* 2015;3:436-43.
8. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:700-12.
9. Marshall CH, Park JC, DeWeese TL, et al. Randomized phase II study of sipuleucel-T (SipT) with or without radium-223 (Ra223) in men with asymptomatic bone-metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2020;38(6 Suppl):130.

Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Radyofarmasötik Tedaviler

Umut Elboğa¹, Yusuf Burak Çayırılı¹

¹ Gaziantep Üniversitesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep / TÜRKİYE

Giriş

Prostat kanseri, erkeklerde görülen en sık malignite olup kanser ilişkili mortalitenin en sık ikinci sebebidir [1]. Prostat kanseri tanısı alan hastaların çoğunda prostatektomi kesin tedavi olanağı sunar. Ancak, tanı anında hastaların yaklaşık %20'sinde ileri hastalık veya metastazlar görülmektedir [2]. Prostatektomi veya definitif radyoterapi uygulanan hastaların ise yaklaşık üçte birinde nüks hastalık gelişmektedir [3,4]. Bu durumda birinci basamak tedavi yaklaşımını genelde androjen deprivasyon tedavisi (ADT) oluşturmaktadır [5]. Kastrasyona duyarlı hastalıkta, ADT genel olarak başarılı olsa da hastaların yaklaşık %10-20'si ADT'ye direnç geliştirmek suretiyle kastrasyona dirençli hale gelir [6]. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) hastalarında birinci basamak tedavide yeni jenerasyon ADT yaklaşımlarından olan CYP17A1 inhibitörü abirateron asetat veya enzalutamid, apalutamid ve darolutamid gibi androjen reseptör inhibitörleri ön

plana çıkmaktadır [7-10]. ADT'nin başarısız olduğu durumlarda ikinci basamakta genelde kemoterapi ajanlarından dosetaksel veya kabazitaksel tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır [10-13]. Bu derleme yazısında ise, mCRPC hastalarında güncel tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkan prostata spesifik membran antijenine (PSMA) yönelik radyoligand tedaviler (¹⁷⁷Lu-PSMA, ²²⁵Ac-PSMA) ile kemik metastazlarına yönelik ²²³Ra-diklorür tedavisinin etkinlikleri ve güvenlikleri hakkındaki bilgileri özetlemek amaçlanmıştır.

PSMA'ya Yönelik Radioligand Tedaviler

PSMA, prostat kanserinde ekspresyonu benign prostat dokusuna nazaran belirgin düzeyde artan bir transmembran enzim proteindir [14]. Daha da önemlisi, PSMA ekspresyonu yüksek dereceli kanserde, metastatik hastalıkta ve kastrasyon dirençli prostat kanserinde progresif olarak artış göstermektedir [14,15]. Bununla birlikte, PSMA ekstraselü-

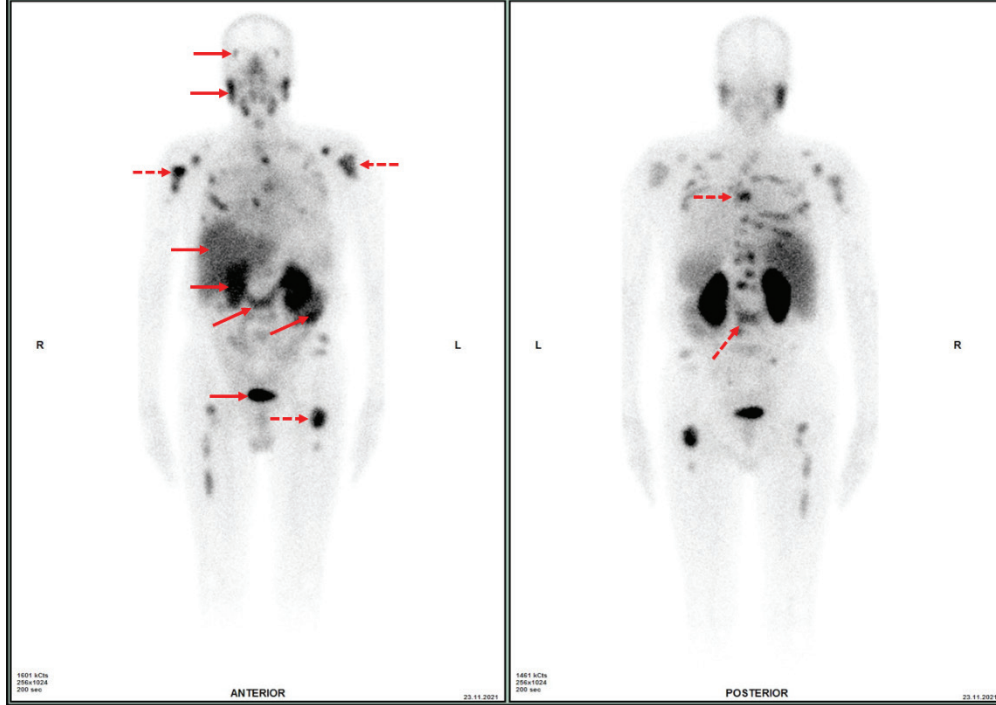
ler kesiminde, ligand bağlanması sonucu internalize olmasını sağlayan bir katalitik alan içermektedir [15].

Güncel olarak radyoligand tedavide, bir beta-yayıcı olan Lutesyum-177(¹⁷⁷Lu) ile işaretlenmek suretiyle en çok kullanılan iki PSMA ligandı: "PSMA-617 ve PSMA-I&T" olarak öne çıkmaktadır [16,17]. Her iki ligandın biyodistribüsyonu, güvenliliği ve absorbe edilen dozları oldukça benzer olduğundan bu aşamadan itibaren her iki radyofarmasötik de temsilen "¹⁷⁷Lu-PSMA" olarak anılacaktır [18]. Ek olarak, yüksek enerjili bir alfa-yayıcı olan Aktinyum-225 (²²⁵Ac), PSMA'ya yönelik radyoligand tedavi amacıyla mCRPC hastalarında alternatif bir tedavi adayı haline gelmektedir. Mevcut çalışmalar, ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi altında progrese olan hastalarda ²²⁵Ac-PSMA-617 ile olumlu sonuçlar alınabileceğini göstermektedir [19, 20].

¹⁷⁷Lu-PSMA Tedavi Protokolü

I. PSMA'ya yönelik pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/CT) ile yeterli düzeyde PSMA ekspresyonunun doğrulanması gereklidir [21]. Ek olarak, Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) PSMA PET/BT'ye ek olarak ¹⁸FDG-pozitif, PSMA-negatif metastazı olan hastaların dışlanması için evreleme anında ¹⁸FDG PET/BT önermektedir [22, 23].

II. ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi nükleer tıp merkezlerinde, yavaş intravenöz enjeksiyon yoluyla verilir ve hastanın genelde 2-4 gün süreyle servis yatışı yapılır. Tedaviden sonra 1-2 gün içerisinde, radyofarmasötüğün in-vivo biyodistribüsyonunun gözlenmesi amacıyla post-terapötik tüm vücut sintigrafi uygulanır (Şekil 1). Hedeflenen radyasyon aktivitesi genelde 4-8 GBq (~110-220 mCi) aralığında bireysel olarak belirlenir.



Şekil 1. 2017 yılında prostat adenokarsinomu (Gleason skoru: 5+5=10) ve ilerleyen yıllarda mCRPC tanısı alan 62 yaşında hastanın ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 tedavisi sonrası 6.saatte merkezimizde (Gaziantep Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı) çekilen tüm vücut ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 sintigrafisi. Anterior ve posterior planlarda alınan tüm vücut tarama görüntülerinde sırasıyla (Superiordan inferiora); bilateral lakrimal bez, bilateral tükürük bezleri, karaciğer, bilateral böbrek, intestinal anslar, dalak ve mesane lokalizasyonlarında fizyolojik ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 retansiyonları izlenmektedir (Oklar). Bununla birlikte, aksiyel ve appendiküler iskelette yer yer oldukça belirgin düzeyde artmış radyofarmasötik tutulumları gösteren çok sayıda kemik metastazı dikkati çekmektedir (Kesikli Oklar).

III. Tedavi yanıtı sağlandığı sürece, ^{177}Lu -PSMA tedavisi yaklaşık 6 haftada bir 4-8 kür verilebilir.

IV. Yeniden evreleme, genellikle EANM önerileri doğrultusunda her iki kürde bir yapılabilir [22].

^{177}Lu -PSMA Tedavisinin Anti-Tümör Etkinliği

Almanya'da ^{177}Lu -PSMA tedavisi alan 148 hastada yapılan çok merkezli bir retrospektif çalışmada, prostat spesifik antijen (PSA) değerinde izlenen $\geq 50\%$ düşüş olarak tanımlanan biyokimyasal tedavi yanıtı hastaların 45% 'inde gözlenmiştir [24]. Benzer şekilde, ^{177}Lu -PSMA tedavisi uygulanan toplam 681 mCRPC hastadan oluşan 17 çalışmanın meta analizinde, hastaların kabaca 45% 'inde $\geq 50\%$ PSA düşüşü bildirilmiştir [25]. Bununla birlikte, Münih Teknik Üniversitesi'nde yapılan çalışmalarda, dördüncü basamakta ^{177}Lu -PSMA tedavisi alan 100 hastanın 38% 'inde PSA serum seviyelerinde $\geq 50\%$ azalma gösterilmiş ve ileri evre mCRPC hastalarında ^{177}Lu -PSMA'nın önemi vurgulanmıştır [16, 17]. Yapılan alt grup analizlerinde ise visceral metastazı olan hastalarda daha kötü biyokimyasal yanıt gözlemlendiği dikkati çekmiştir. Ayrıca, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) dikkate alındığında hem visceral metastaz varlığı hem de artan serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri, bağımsız olarak daha kötü tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir [17]. Visceral metastazı olan hastalarda medyan OS, visceral metastazı olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha düşük bildirilmiştir (sırasıyla 7,6 ve 14,0 ay). Benzer şekilde, visceral metastazı olan hastalarda PFS, olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşük olarak gözlenmiştir (sırasıyla 3,9 ve 5,9 ay). Bununla birlikte, ^{177}Lu -PSMA tedavisi altında ilk 12 hafta içinde $\geq 50\%$ PSA düşüşü izlenen hastalarda medyan PFS, izlenmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek olarak bildirilmiştir (sırasıyla 8,1 ve 0,4 ay) [17].

mCRPC hastalarına ilişkin mevcut çalışmaların çoğunluğunda ^{177}Lu -PSMA tedavisinin 3. veya 4. basamak tedavilerdeki etkinliği konu alınmaktadır. Bu

hasta gruplarında radyoligand tedavi öncesi verilen kemoterapinin mCRPC hastalarındaki rolünü araştırmak amacıyla Bayer ve ark. tarafından ^{177}Lu -PSMA tedavisi alan 167 hasta radyoligand tedavi öncesinde taksan tedavisi alma durumuna göre analiz edilmiştir [26]. ^{177}Lu -PSMA öncesi taksan tedavisi almayan hastalarda alanlara göre PFS ve OS önemli ölçüde uzamış olarak izlenmiştir (sırasıyla 6,0 ve 8,8 ay; 10,7 ve 27,1 ay). Böylelikle, mCRPC hastalarına ^{177}Lu -PSMA tedavisinin hastalığın seyri boyunca daha erken basamaklarda uygulanmasının daha fazla yarar sağlayabileceği düşünülmüştür [26].

Von Eyben ve ark. tarafından yayınlanan sistematik derleme yazısında 3. basamak tedavide ^{177}Lu -PSMA ile geleneksel sistemik tedaviler (abirateron, enzalutamid veya kabazitaksel) kıyaslanarak analiz edilmiştir. Sonuç olarak ^{177}Lu -PSMA'nın diğer sistemik tedavilere kıyasla 3. basamakta önemli ölçüde daha başarılı biyokimyasal yanıt gösterdiği ortaya konulmuştur. Genel olarak, ^{177}Lu -PSMA ile tedavi edilen hastaların 43% 'ü $\geq 50\%$ PSA düşüşü gösterirken, diğer sistemik tedavilerden birini alan hastaların sadece 21% 'inde $\geq 50\%$ PSA düşüşü gözlenebilmiştir [26]. Bu veriler, ^{177}Lu -PSMA'nın yalnızca hastalık seyrinin geç dönemlerinde değil, gelecekte daha erken tedavi basamaklarında da rol oynayabileceği kanısını desteklemektedir.

Yapılan ilk prospektif tek kollu Faz II çalışması, en az bir taksan bazlı kemoterapi ve/veya androjen reseptör yolağı inhibitörü (ARPI) tedavisi (abirateron, enzalutamid) almış olan 30 mCRPC hastasında ^{177}Lu -PSMA'nın etkin bir tedavi olduğu önceki çalışmalara benzer şekilde doğrulandı. Söz konusu çalışmada, hastaların 57% 'inde $\geq 50\%$ PSA düşüşü ve yaşam kalitelerinde anlamlı düzeyde iyileşme olduğu ortaya konulmuştur [21]. Sonrasında, bu kohort çalışmasının uzun vadeli sonuçları üzerine 20 hasta daha eklemek suretiyle Violet ve ark. tarafından yayınlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların uzun vadeli sonuçlarında medyan OS 13,3 ay olarak bildirilmiş ancak $\geq 50\%$ PSA düşüşü olan hastalarda medyan OS'nin istatistiksel olarak daha uzun olduğu (18,4 ay) gösterilmiştir [28]. Bir Faz II olan RESIST çalışma-

sının 43 mCRPC hastasını içeren post-hoc analizinde ise $\geq 50\%$ PSA düşüşü olan hastalarda anlamlı olarak daha uzun PFS (13,4 ve 3,3 ay) ve OS (20,1 ve 11,6 ay) bildirilmiştir [29]. Buna ilişkin ilk randomize Faz II çalışması olan TheraP çalışmasında ise dozetaksel tedavisi altında progrese olan 200 mCRPC hastasında ^{177}Lu -PSMA, kabazitaksel tedavisi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Birincil kazanımı $\geq 50\%$ PSA düşüşü olan bu çalışmada dozetaksel tedavisi sonrası progrese olan hastalarda ^{177}Lu -PSMA'nın kabazitaksele göre biyokimyasal yanıt ($\geq 50\%$ PSA düşüşü) açısından çok daha başarılı olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %66 ve %37). Ek olarak ^{177}Lu -PSMA tedavisinin kabazitaksel ile karşılaştırıldığında hastalık progresyonunu anlamlı düzeyde geciktirdiği ortaya konulmuştur (HR 0.63; 95% CI 0.46–0.86; $p=0.0028$). OS verisi ise henüz yayınlanmamıştır. Bununla birlikte, ^{177}Lu -PSMA kolundaki biyokimyasal yanıt oranının, retrospektif çalışmalarda elde edilen verilerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu belirtilmektedir [23, 30].

TheraP çalışmasında birincil kazanım $\geq 50\%$ PSA düşüşü iken, 750 mCRPC hastayı, standart tedaviye ek olarak ^{177}Lu -PSMA alan ve sadece standart tedavi alan iki randomize grupta karşılaştıran Faz III VISION çalışmasında birincil kazanımlar, radyografik PFS (rPFS) ve OS olarak belirtilmiştir. Çalışma popülasyonu, daha önce taksan kemoterapisi ve ARPI almış olan PSMA pozitif, progresif mCRPC hastalarından oluşmaktadır. ^{177}Lu -PSMA, altı küre kadar altı haftada bir 7,4 GBq olarak uygulanmış olup standart tedavide eşzamanlı kemoterapi ve/veya ^{223}Ra -diklorür tedavisi dışlama kriteri olarak belirlenmiştir [31]. Çalışma sonucunda ^{177}Lu -PSMA alan hastalarında kontrol grubuna göre ilk iskelet ilişkili olay süresi (sırasıyla 11,5 ve 6,8 ay), rPFS (sırasıyla 8,7 ve 3,4 ay) ve OS (sırasıyla 15,3 ve 11,3 ay) anlamlı olarak uzamış olarak izlenmiştir. ^{177}Lu -PSMA alan hastaların %46'sında ise $\geq 50\%$ PSA düşüşü gözlenmiştir [31]. ^{177}Lu -PSMA'ya ilişkin güncel bulgular bu tedavinin mCRPC hastalarında etkin bir seçenek olarak edinilebileceğini desteklemektedir.

^{177}Lu -PSMA ile “Re-challenge” Tedavi

Violet ve ark. yürüttükleri çalışmada ikincil bir kazanım olarak ^{177}Lu -PSMA protokolü sonrasında nüks gerçekleşen hastalarda, diğer sistemik tedavilere kıyasla ek ^{177}Lu -PSMA tedavisinin (Re-challenge) rolünü incelediler. Çalışma süresince, ilk ^{177}Lu -PSMA tedavisine anlamlı biyokimyasal yanıt veren ($\geq 50\%$ PSA düşüşü) ve tedavisiz dönemde nüks gelişen hastalara re-challenge uygulandı. Bu koşullarda re-challenge uygulanan 15 hastanın 11'inde (%73) $\geq 50\%$ PSA düşüşü gözlenmiş ve medyan OS 26,6 ay olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, her ne kadar re-challenge uygulanan hastalarda oldukça olumlu sonuçlar elde edilse de ilk tedavi ile elde edilen biyokimyasal yanıtın daha kalıcı olduğu gözlenmiştir [28]. Bir diğer benzer çalışmada, re-challenge uygulanan 8 hastanın 3'ünde (%37,5) $\geq 50\%$ PSA düşüşü gözlenmiş; medyan PFS 3,2 ay ve medyan OS 14 ay olarak bildirilmiştir [32]. Bu bulgular, ^{177}Lu -PSMA'ya önceden mükemmel yanıt veren ve sonrasında progresyon gösteren hastalarda re-challenge tedavisinin değerli bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

^{177}Lu -PSMA Tedavisinin Güvenliği

^{177}Lu -PSMA tedavisi genel olarak oldukça iyi tolere edilmektedir. Ancak, tükürük bezleri ile böbreklerdeki fizyolojik PSMA ekspresyonları ve tedaviye bağlı miyelosupresyon, toksisite açısından birincil endişeleri teşkil etmektedir. ^{177}Lu -PSMA infüzyonunu takiben ilk 1-2 hafta içinde, hastaların kabaca %15-24'ünde, radyasyona bağlı düşük dereceli kserostomi izlenebilir ancak bu durum tipik olarak geçicidir [17,25,33]. Öte yandan, diğer yaygın non-hematolojik yan etkilerden yorgunluk ve mide bulantısı, sırasıyla hastaların %25'inde ve %10'unda görülebilmektedir. Tedaviye bağlı nefrotoksisite insidansı ise düşük olup (%9,5) genellikle hafif seyretmektedir [25]. Heck ve ark. tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmasında hastaların %10'undan daha azında Grade 3-4 düzeyinde hematolojik toksisite gözlenmiştir [17]. Benzer şekilde, Hofman ve ark. tarafından yürütülen

Faz II çalışmasında kısmen düşük sıklıkta Grade 3-4 trombositopeni ve anemi bildirmiştir (sırasıyla %17 ve %23) [21]. Tedaviyle ilişkili hematolojik toksisitenin, kemoterapi veya metastatik kemik infiltrasyonu öyküsü nedeniyle azalan kemik iliği rezervine bağlı olarak, başlangıçta anemi/trombositopenisi olan hastalarda ortaya çıktığı dikkat çekmektedir [21]. Yayınlanan sistematik derleme yazılarında bu gözlemlerin altı çizilmekte ve başlangıçta metastatik kemik iliği infiltrasyonu olan hastaların %10-25'inde Grade 1-2 anemi veya trombositopeni bildirildiği, başlangıçta kemik iliği rezervi normal sınırlarda olan hastalarda ise hematolojik toksisite gözlemlenmediği ortaya konulmuştur [27,33]. TheraP çalışmasında yüksek dereceli yan etki sıklığının, kabazitaksel ile karşılaştırıldığında, ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinde daha az olduğu ancak kserostomi, kuru göz ve trombositopeni bulgularının ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi ile sıklığının arttığı dikkati çekmiştir [30]. VISION çalışmasında ise, standart tedavi ile karşılaştırıldığında ¹⁷⁷Lu-PSMA + standart tedavi kombinasyonu ile yüksek dereceli (Grade 3-5) yan etkilerin daha çok gözlemlendiği (%28,4 ve %3,9) ancak, tedavinin genel olarak oldukça iyi tolere edildiği ortaya konulmuştur. Spesifik olarak değinilecek olursa; kemik iliği supresyonu, kserostomi ve bulantı-kusma bulgularının ¹⁷⁷Lu-PSMA ile artış gösterdiği bildirilmiştir [31]. Görüleceği üzere toksisite açısından, güncel randomize çalışmalarda da önceki tek kollu çalışmalara benzer hususlar ön plana çıkmakta ve tedavinin güvenliliği açısından ek uyarıcı bulgu veya bulgular bildirilmemektedir.

²²⁵Ac-PSMA-617 Tedavisi

Yapılan çalışmalarda olumlu toksisite profili ve etkinliği gösterilmesine rağmen PSMA ekspresyonu olan hastaların dörtte biri ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisine direnç göstermektedir[25]. ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi altında progrese olan hastalarda ise bir alternatif veya salvaj tedavi yöntemi olarak ²²⁵Ac-PSMA-617 (²²⁵Ac-PSMA) ön plana çıkmaktadır. ¹⁷⁷Lu radyonüklidinin beta emisyonuna kıyasla, bir alfa-yayıcı olan ²²⁵Ac; daha kısa menzilli doku penetrasyonu, daha yüksek lineer enerji transferi ve daha üstün mikrodozimet-

re avantajlarına sahiptir.²²⁵Ac-PSMA tedavisi ilk defa Kratochwil ve ark. tarafından 2016'da tanımlanmıştır[34]. Bu çalışmada ²²⁵Ac-PSMA ile tedavi edilen (8 hafta aralıkla, 100 kBq/Kg) iki hastada umut verici sonuçlar gözlenmiştir. Her iki hasta da mCRPC'ye yönelik 4-5 farklı tedavi rejimi almış ve bir tanesi ¹⁷⁷Lu-PSMA ile progresyon göstermiştir. Sonrasında, her biri üç kür ²²⁵Ac-PSMA ile tedavi edilen iki hastada biyokimyasal ve radyografik olarak komplet tedavi yanıtı bildirilmiştir. Ciddi hematolojik toksisite gözlenmemesine karşın birinde ciddi olmakla birlikte her iki hastada kserostomi izlenmiştir [34]. Kratochwil ve ark. tarafından 2018 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada; daha önce ¹⁷⁷Lu-PSMA ile tedavi görmüş 7 hasta dahil olmak üzere konvansiyonel tedavileri tüketen ileri evre 40 mCRPC hastasında, 8 haftalık aralıklarla, üç küre kadar uygulanan ²²⁵Ac-PSMA tedavisinin etkinliği ortaya konulmuştur. Çalışmada, hastaların %63'ünde, medyan OS >12 ay ve PFS 7 ay olmak üzere, >%50 PSA düşüşü bildirilmiştir [20].

Yakın zamanda yayınlanan ve üç çalışmadan toplam 141 ileri evre mCRPC hastasını içeren meta-analizde, ²²⁵Ac-PSMA tedavisi; biyokimyasal yanıt (PSA düşüşü), OS, PFS, moleküler yanıt (PERCIST kriterlerine göre) ve toksisite hususlarında analiz edilmiştir [35]. Hastaların %83'ünde herhangi bir düzeyde PSA düşüşü (%95 CI: %77-%89) izlenirken %59'unda >%50 PSA düşüşü (%95 CI: %42-%76) bildirilmiştir. Sağkalım olasılığı %81 (%95 CI: %74-%89) olmak üzere, medyan OS 17 ay (IQR: 13,2 –17,7ay) olarak hesaplanmıştır. Medyan PFS ise 12 ay (IQR: 8,2-14,4 ay) olarak izlenmiştir. Hastaların %17'sinde komplet moleküler yanıt gösterilmiştir (%95 CI: %5-%29). Her üç çalışma da ele alındığında en yaygın tedavi ilişkili yan etki, hastaların %63,1'inde (89/141) Grade 1-2 kserostomi olarak bildirilmiştir. Üç çalışmanın ikisinde kserostomiden sonra en yaygın non-hematolojik yan etki hastaların %44,5'inde (45/101) yorgunluk olarak izlenirken hastaların %48,5'inde Grade 1-2 ve %6'sında Grade 3 anemi gösterilmiştir. Grade 3 lökopeni ve trombositopeni izlenen hasta oranı her ikisinde de <%1 olmak üzere ihmal edilebilir düzey-

de izlenmiştir. Benzer şekilde Grade 3 nefrotoksisite hastaların sadece %5'inde (5/101) gözlenmiştir [35].

Mevcut çalışmaların geneli ileri evre ve/veya konvansiyonel tedaviler sonrası progrese olan mCRPC hastalarını konu almaktadır. Ancak, Sathekge ve ark. tarafından yürütülen çalışmada kemoterapi almamış mCRPC hastalarında ²²⁵Ac-PSMA tedavisi uygulanmış olup çalışmaya dahil edilen 17 hastanın 14'ünde, >%90 PSA düşüşü bildirilmiştir[36]. Bu bulgular, gelecekte ²²⁵Ac-PSMA'nın hastalık seyri boyunca daha erken basamaklarda rol alabileceğini düşündürmektedir.

²²³Ra-Diklorür Tedavisi

mCRPC hastalarında kemik yaygın bir metastaz bölgesidir ve kemik metastazı, osteoblastlar tarafından salınan, prostat spesifik antijenin (PSA) aracılık ettiği büyüme faktörleri ile tümör büyümesi için uygun bir ortam sağlar [37, 38]. Kemik metastazlarının yayılım paterninin ise bir metastatik odaktan diğerine çeşitli yollarla gerçekleşebileceği gösterilmiştir [39]. Bu çerçevede, kemik metastazları ADT'ye ve diğer bazı tedavilere karşı gelişen ilaç dirençlerine yol açabilmektedir. Bununla birlikte, bu fenomenler nedeniyle ortaya çıkan ilaç direncinden bağımsız olarak, kemik metastazları osteoblastik aktiviteyi uyarmaya devam edeceğinden, kemik yönelimli radyofarmasötikler ile yapılan tedaviler bu dirençten etkilenmeyeceklerdir. ¹⁵³Sm-EDTMP, ⁸⁹Sr-diklorür, ³²P-ortofosfat, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁸⁸Re-HEDP, ^{117m}Sn-DTPA ve ¹⁷⁷Lu-EDTMP gibi kemik metastazlarına sekonder oluşan ağrının tedavisinde kullanılmak üzere kemik yönelimli beta-yayıcı radyofarmasötikler geliştirilmiştir. Ancak, ağrı palyasyonu sağlayabilen bu radyofarmasötiklerin OS'ye anlamlı fayda sağlamadığı gösterilmiştir [40-45]. Öte yandan, mCRPC hastalarındaki osteoblastik kemik metastazlarının tedavisinde kullanılmak üzere ruhsat almış tek alfa-yayıcı radyofarmasötik ²²³Ra-diklorür (²²³Ra) yüksek etkinliği ve olumlu toksisite profili ile ön plana çıkmaktadır. Bir kalsiyum analogu olan ²²³Ra, kemik remodelasyonunun arttığı osteoblastik metastaz bölgelerinde birikebilmektedir. Kemik metastazlarına bağlı ağrı palyasyonuna

ek olarak, diğer kemik yönelimli radyofarmasötikler ile karşılaştırıldığında daha az yan etki sergilemekte ve OS'ye anlamlı fayda göstermektedir [46]. Ayrıca, harici ışın radyasyon terapisinden (EBRT) farklı olarak ²²³Ra, tüm osteoblastik kemik metastazlarına etki edebilen sistemik bir tedavidir. ²²³Ra tedavisi, semptomatik kemik metastazları olan, viseral lezyonları ve 3 cm'den büyük lenf düğümleri olmayan mCRPC hastaları için onaylanmış bir tedavi modalitesidir [47].

²²³Ra Tedavi Protokolü [48]

I. Tedavi Öncesi

- Görüntüleme: Uygun görüntüleme yöntemleri ile yukarıda bahsedilen koşullar araştırılır.
 - Tüm vücut kemik sintigrafisi,
 - PSMA PET/BT,
 - ¹⁸FDG PET/BT,
 - BT,
 - MRG
- Kemik iliği rezervi uygun olmalıdır
 - Hemoglobin >10 g/dL,
 - Nötrofil# >1,5x10⁹/L,
 - Platelet# >100 x 10⁹/L
- Bazal PSA, ALP ve LDH düzeyleri ölçülür.

II. Tedavi

- Dört haftada bir toplam altı kür;55 kBq/Kg ²²³Ra infüzyonu yapılır.
- Her ay, tedavi öncesinde uygun laboratuvar koşulları sağlanmalıdır.
 - Hemoglobin >10 g/dL,
 - Nötrofil# >1x10⁹/L,
 - Platelet# >50 x 10⁹/L
- Her ay PSA, ALP ve LDH düzeyleri ölçülür.
- Progresyon şüphesi halinde görüntüleme yapılabilir.

III. Tedavi Sonrası

- Görüntüleme ve laboratuvar bulguları ile yanıt değerlendirmesi yapılır.
- Kemik iliği toksisitesi açısından hemoglobin, nötrofil ve platelet takip edilir.

²²³Ra Tedavisi ve OS

921 hastadan oluşan randomize, çift kör, kontrol-lü, Faz III ALSYMPCA çalışmasında, semptomatik kemik metastazı olan ve viseral lezyonu olmayan mCRPC hastalarında ²²³Ra tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmada, ²²³Ra tedavisinin (n=614) plasebo ile (n=307) ile karşılaştırıldığında OS'ye önemli ölçüde katkı sağladığı ortaya konulmuştur (14,9 ve 11,3 ay; HR=0.70; %95 CI=0,58-0,83; p<0.001) [46]. ALSYMPCA çalışmasının bu önemli sonuçları, sonrasında ²²³Ra tedavisinin yaygın kullanımına temel oluşturmuştur. Bu çalışmanın tek kollu bir uzantısı olarak yürütülen Faz IIIB çalışmasında, ²²³Ra ile tedavi edilen 696 mCRPC hastasında 16 aylık OS yararı göstermiştir. Ancak bu çalışma, asemptomatik olan, 6 cm'ye kadar lenf nodu metastazı olan ve/veya eş zamanlı tedaviler (hormon tedavisi ve/veya radyoterapi) kullanan hastaları da çalışmaya dahil ederek daha az kısıtlayıcı kriterlere sahipti.

İskelet İlişkili Olaylar ve Kemik Ağrısı

mCRPC hastalarında da meydana gelebilecek iskelet ilişkili ana olaylar patolojik kırık, kemik cerrahisi, kemiğe uygulanan radyasyon ve spinal kord basısı olarak tanımlanmaktadır. ²²³Ra tedavisinin, plaseboya kıyasla (15,6 ve 9,8 ay) iskelet ilişkili olaylara kadar geçen süreyi anlamlı düzeyde arttırdığı; kemik ağrısı için EBRT kullanımını %33 oranında ve spinal kord basısı riskini ise %48 oranında azalttığı ortaya konulmuştur [46,49]. Bununla birlikte, ²²³Ra tedavisi verilen hastalarda, tedavinin 16. haftasında kemik ağrılarında azalma ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme raporlanmıştır [46,50]. Bu nedenle, dosetaksel tedavisi almış olan hastaların aksine ²²³Ra tedavisi, düşük ağrı skoru olan hastalarda dahi iskelet ilişkili olay riskini önemli ölçüde azalttığından ²²³Ra tedavisinin hastalığın erken dönemlerinde de önemli bir seçenek olarak göz önünde bulundurulması gerekmektedir [49].

Maliyet Etkinliği ve Yaşam Kalitesi

mCRPC hastalarında yaşamlarının son bir yılında kemik ağrıları arttığından ve her üç ila altı ayda bir iskelet ilişkili bir olay yaşadıklarından hayat kalitesi oldukça düşmektedir. Bu olaylar hem hastalara hem de sağlık sistemlerine önemli bir yük getirmektedir. Bu bağlamda iskelet ilişkili olay riskini ve sonuç olarak hastane yatış oranlarını azalttığından ²²³Ra tedavisi maliyet açısından dolayı olarak etkin bir strateji halini almaktadır [51, 52]. Bununla uyumlu olarak, yapılan bir çalışmada, ²²³Ra tedavisi alan 921 hastada, plasebo ile karşılaştırıldığında daha düşük hastane yatış oranları (%37 ve %45,5) ve daha az hastane yatış günü bildirilmiştir [52]. Ek olarak, mCRPC hastalarında ²²³Ra tedavisini; kabazitaksel, abirateron ve enzalutamid ile maliyet etkinliği açısından karşılaştıran çalışmalar, ²²³Ra tedavisinin diğer tedavilere kıyasla iskelet ilişkili olay riskini daha fazla azalttığından genel olarak daha uygun bir maliyet profili oluşturduğu gösterilmiştir [53]. Avrupa Yaşam Kalitesi-5D (EQ-5D) ve Kanseri Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi-Prostat (FACT-P) skorlarının, plaseboyla kıyaslandığında ²²³Ra tedavisi alan hastalarda zaman içinde daha yavaş düştüğü ve bu hastalarda hayat kalitesinde anlamlı bir iyileşme olduğu gösterilmektedir [46].

Asemptomatik ve Semptomatik Kemik Metastazlarında ²²³Ra

Yapılan bir çalışmada, iskelet ilişkili olayların sıklığının azaltılması söz konusu olduğunda ²²³Ra tedavisinin, ileri semptomatik hastalara (%28) kıyasla asemptomatik veya minimal semptomatik hastalarda (%44) daha başarılı olduğu görülmektedir [54]. Ayrıca, asemptomatik hasta grubunda medyan OS 20,5 ay; semptomatik hasta grubunda ise medyan OS 13,5 ay olarak bildirilmiştir. Bu hasta gruplarında eş zamanlı ARPI tedavi kullanımı benzer oranlarda izlendiğinden, ARPI kullanımının söz konusu sağkallım verilerini etkilemesinin olası olmadığı vurgulanmıştır.

Hormon Duyarlı Prostat Kanserinde ²²³Ra

Bazı incelemelerde ²²³Ra tedavisinin endikasyon dışı olarak kemik metastazı olan hormon duyarlı prostat kanserinde fayda gösterebileceği bildirilmiştir [55, 56]. ²²³Ra tedavisine ek olarak ARPI tedavisi alan on hastayla yapılan küçük bir çalışmada, hastaların tamamında ağrı yanıtı ve %30'unda ise hastalık yayılımında azalma olduğu raporlanmıştır [55].

ARPI ve ²²³Ra

Asemptomatik mCRPC hastalarında ARPI tedavilerinin etkili olduğu gösterilmiştir [57]. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar, öncesinde ARPI ile tedavi edilen hastaların planlanan altı kürlük ²²³Ra tedavi protokolünü tamamlama olasılığının azaldığını bildirmiş olup ²²³Ra tedavisinin daha erken tedavi basamaklarında yer almasının daha etkili olabileceği vurgulanmıştır [49, 58]. Buna ilişkin, ²²³Ra protokolünün beş ila altı kürünü tamamlayabilen hastaların, dört kürden fazlasını tamamlayamayan hastalarla karşılaştırıldığında önemli bir sağkalım avantajına sahip olduğu raporlanmıştır [59, 60]. Ek olarak kemik metastazı ağırlıklı olan hasta gruplarında optimal terapötik etkiyi elde etmek adına ²²³Ra tedavisine mümkün olduğunca erken başlanmasının faydalı olacağı bildirilmektedir. Ayrıca, başlangıçta olumlu prognostik faktörleri (daha az ağrı, düşük ECOG skoru, düşük serum PSA seviyeleri, daha yüksek hemoglobin seviyeleri, daha yüksek yaşam süresi beklentisi, üçten az tedavi öyküsü ve düşük serum LDH) barındıran hastalarda beş ila altı ²²³Ra kürünün tamamlama olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [60].

Öte yandan, ²²³Ra tedavisinin ARPI ile kombinasyonuna dair çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. 696 hastadan oluşan tek kollu bir çalışma, ²²³Ra tedavisine ek olarak ARPI (abirateron ve/veya enzalutamid; n = 189) alan hastaların (Medyan OS'ye ulaşılmadı), sadece ²²³Ra tedavisi (n = 507) alan hastalarla (Medyan OS: 13 ay) kıyaslandığında OS'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [58]. 31 mCRPC hastasıyla yapılan bir Faz II çalışması ise, ²²³Ra tedavisine ek olarak veri-

len abirateron tedavisinin güvenlik ve toksisite profiline ilişkin tatmin edici sonuçlar ortaya koymuştur [61]. Ancak, 806 hastanın dahil edildiği bir randomize Faz III çalışmasında (ERA 223), abirateron artı plaseboya kıyasla ²²³Ra artı abirateron (ve prednizon/prednizolon) alan hastalarda kırık sayısının arttığı ve kombinasyon tedavisinin OS'ye fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, ²²³Ra ve abirateron'un birlikte kullanımı önerilmemektedir [62]. Bununla birlikte, ERA çalışmasının sonuçları analiz edildiğinde, hastalarda gözlenen kırıkların metastazlarla değil, osteoporoz ile ilişkili olduğu ve ²²³Ra tedavisinin iskelet ilişkili olay sıklığını azalttığı öne sürülmüştür. Ek olarak, ²²³Ra eklenen grupta, abirateron grubuna göre daha az spinal kord basısı (%5 ve %10) ve EBRT ihtiyacı (%37 ve %42) izlenmiş olup bu bulgular artmış kırık riski (%18 ve %9) ile çelişki oluşturması dolayısıyla, abiraterona ²²³Ra eklenmesinin tedavi başarısızlığı ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür [62]. Benzer şekilde, ²²³Ra kolunda, kemik kırıklarının çoğunluğunun non-metastatik bölgelerde gerçekleşmiş olması hastalık progresyonundan ziyade osteoporoz ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. ERA çalışmasında, abirateron günlük standart 100 mg dozunda verilmiş olmasına rağmen prednizon dozunun fazla verildiği görülmüştür (Günlük 5 mg yerine 10 mg) [63]. Dolayısıyla, glukokortikoidler kemik metabolizmasını olumsuz etkilediğinden kombine edilen prednizon dozunun daha az olması veya antirezorptif ilaçların hastaların tamamına verilmesi durumunda ERA çalışmasının sonuçlarının farklı olabileceği öngörülmüştür [63].

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, FDA'nın halka açık Yan Etki Raporlama Sistemi aracılığıyla 7,9 milyon yan etki içerisinde, yalnız ²²³Ra (n = 1021) veya ²²³Ra kombinasyon tedavisi (n = 542) ile tedavi edilen mCRPC hastalarında bildirilen 1563 yan etki analiz edilmiştir. Sonuçta, ²²³Ra, abirateron+prednizon ile kombine edildiğinde kırık sıklığının risk artışı olmaksızın her iki kategoride de aynı olduğu ortaya konulmuştur [64].

²²³Ra tedavisinin enzalutamid ile kombinasyonunun yapılan Faz II çalışmasında güvenli ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiş olup medyan OS 17 ay

olarak hesaplanmıştır [65]. Öte yandan, asemptomatik veya hafif semptomatik mCRPC hastalarında enzalutamid ile ²²³Ra kombinasyonunu, enzalutamid ile plasebo kombinasyonuna karşı değerlendirmek için yürütülen çok merkezli randomize Faz III çalışması (PEACE III- NCT02194842) devam etmektedir.

Kemoterapi ve ²²³Ra

Dosetaksel ile kemoterapi, mCRPC hastalarında ortalama bir OS avantajı ile standart tedaviler arasında yer almaktadır. Ancak ciddi hematolojik toksisiteye (anemi, nötropeni), gastrointestinal toksisiteye (bulantı, ishal) ve nefropatiye yol açtığından dosetaksel kullanımı genel olarak hasta performansının iyi olduğu dönemlerde önerilmektedir. Bununla birlikte, kemoterapiye bağlı toksisite önemli bir ölüm sebebi olabileceğinden ve yaşam kalitesi ciddi düzeyde azaldığından özellikle yaşlı hastalarda kemoterapi kullanımı büyük bir çekince oluşturmaktadır. Dolayısıyla; yüksek terapötik etkinlik, sürdürülebilir iyi yaşam kalitesi ve oldukça olumlu toksisite profili nedeniyle ²²³Ra tedavisi özellikle yaşlı mCRPC hastalarında öne çıkan bir yaklaşım halini almaktadır [66, 67]. ²²³Ra tedavisi oldukça iyi tolere edilebilen güvenli bir yaklaşım olup dosetaksel öncesinde, sonrasında veya dosetakselle uygun olmayan hasta gruplarında kullanılabilmektedir [46]. Bununla beraber, öncesinde dosetaksel kullanım öyküsü olan hastalarda ²²³Ra tedavisinin OS yararı (14,4 ay) sağladığı gözlenirse de ²²³Ra tedavisini dosetakselden önce alan hastalarda, toksisite profilinde belirgin bir fark olmaksızın OS'nin bir miktar uzadığı (16,1 ay) bildirilmiştir [68]. Göz önünde bulundurulması gereken bir diğer nokta ise, dosetaksel öyküsü olan hastalarda ²²³Ra protokolünün tamamlanma ihtimali düşmekte (%63'ten %45'e) ve beklenen sağkalım yararına ulaşamamaktadır [69]. Bu nedenle ²²³Ra tedavisi için uygun zaman penceresi kaçırılmamalı ve mümkünse kemoterapi ertelenmelidir. Bu bağlamda, ²²³Ra ile tedavi edilen mCRPC hastalarında kemoterapiye kadar geçen sürenin plasebo ile karşılaştırıldığında uzadığı ve ²²³Ra protokolünün tamamlanma oranlarının arttığı gösterilmiştir. Ek olarak, ²²³Ra tedavisi

altında progrese olan hastaların sağkalımının, ²²³Ra tedavisini tamamlamadan kemoterapiye geçen hastalar ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğu bildirilmiştir [59,70].

Yapılan çalışmalarda viseral, nodal ve kemik metastazı olan mCRPC hastalarında ²²³Ra tedavisi ile kemoterapi kombinasyonunun faydalı olabileceği gösterilmiştir. ²²³Ra tedavisi verilen 110 mCRPC hastasının dahil olduğu tek merkezli çalışmada hastaların %12'sinin viseral metastazları dolayısıyla toksisite profilinde belirgin değişiklik olmaksızın ²²³Ra tedavisine ek olarak kemoterapi aldıkları bildirilmiştir [59]. Randomize Faz I (n=22) ve Faz II (n=53) çalışmalarında, ²²³Ra (5 haftada bir, 55 kBq/Kg) ve 60 mg/m² dosetaksel (3 haftada bir, 10 kür) kombinasyonunun tek başına verilen 75 mg/m² dosetaksel (3 haftada bir, 10 kür) tedavisi ile benzer güvenlik profiline sahip olduğu ortaya konulmuştur [71]. Her iki grupta da 12 aylık OS benzer oranlarda izlenmiş olup kombinasyon tedavisi alan hastalarda PSA ve ALP progresyon zamanının daha uzun olduğu gösterilmiştir [71]. Bununla birlikte, dosetaksel ve ²²³Ra kombinasyon tedavisinin sağkalım yararını göstermeyi hedefleyen bir Faz III çalışma yürütülmeye devam etmektedir (NCT03574571).

Kemik Koruyucu Tedaviler ve ²²³Ra

²²³Ra, osteoblastik metastatik prostat kanseri hücrelerini hedeflerken, kemik rezorpsiyon inhibitörleri (bifosfonatlar ve denosumab) osteoklastları hedefler. Kemik rezorpsiyon inhibitörleri, osteoklastların matürasyonunu önler, kemik rezorpsiyonunu azaltır ve sonuç olarak bir kısır döngü halini alan kemik yıkımını azaltır. Her iki tedavi de semptomatik iskelet ilişkili olay riskini azalttığından potansiyel sinerjistik etkileri nedeniyle, ²²³Ra tedavisine başlandığında, kemik rezorpsiyon inhibitörleri kesilmemelidir [72]. Bu nedenle, ²²³Ra tedavisi alan hastalarda anti-rezorptif ilaçların eşzamanlı kullanımı (%51 risk azalması)sadece güvenli olmakla kalmaz, aynı zamanda yalnız ²²³Ra alan (%23 risk azalması) hastalara kıyasla semptomatik iskelet ilişkili olay riskini önemli düzeyde azaltır[49]. ²²³Ra ile bifosfonat kombinasyonu

alan mCRPC hastaların genel sağkalımında belirgin bir fayda gözlenmezken ^{223}Ra ile eş zamanlı denosumab alan hastalarda sadece ^{223}Ra tedavisi alan hastalara göre genel sağkalım avantajı bildirilmiştir [58].

PSMA Radyoligand Tedavileri ve ^{223}Ra

Güncel literatürde, ^{223}Ra tedavisi ile ^{177}Lu -PSMA ve ^{225}Ac -PSMA gibi radyoligand tedaviler arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Ancak, ^{223}Ra tedavisinin bu türlü kombinasyonlarının ciddi hematolojik toksisiteye yol açabileceği ihtimali öngörülmektedir. Öte yandan henüz kanıtlanmamış olası bir alternatif olarak, ^{223}Ra ve PSMA radyoligand tedavisinin altı haftada bir ardışık olarak kullanılması ile hem osteoblastik kemik metastazlarının hem de viseral ve nodal metastazların hedeflenebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, kürler arasındaki zaman aralığının bir miktar açılarak (6-8 haftada bir) yüksek lineer enerji transferi sağlayan alfa partikülünün etkileri potansiyelize edilebilir. Son olarak, 49 hastadan oluşan ve üç kür ^{223}Ra almış olan hastalara verilen ^{177}Lu -PSMA tedavisi ile ^{223}Ra öyküsü olmayan hastalarda tek başına verilen ^{177}Lu -PSMA tedavisini kıyaslayan çalışmada; hematolojik toksisite açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir [73].

^{223}Ra ile "Re-challenge" tedavi

^{223}Ra tedavisi ile; ALP düzeylerinde anlamlı azalma izlenen, progresyon göstermeyen, performans durumu ve yaşam kalitesi iyi olan hastalarda ^{223}Ra re-challenge tedavisinin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu strateji, progresyon izlenmeden ^{223}Ra protokolünü tamamlayan, sonrasında verilen ARPI (n=%73) ve kemoterapi (n=%45) tedavilerine ise yanıt göstermeyen 44 mCRPC hastasında analiz edilmiştir. Çalışmada, ^{223}Ra re-challenge tedavisinin (Olağan protokol; 6 kür) güvenli olduğu ve kemoterapiye uygun olmayan, ilk etapta ^{223}Ra tedavisine iyi yanıt veren hastalarda düşünülmesi gereken bir strateji olduğunu göstermiştir [74].

Tedavi Güvenliği ve Yan Etkiler

Alfa partikülünün fiziksel karakteristiği de göz önünde bulundurulduğunda ^{223}Ra tedavisinin kabul edilebilir olumlu bir toksisite profili çizdiği gösterilmiştir. Ancak bazı durumlarda tedavinin kesilmesi gerekebileceğinden yan etkiler dikkatlice monitörize edilmelidir. Bununla birlikte, plasebo ile karşılaştırıldığında ^{223}Ra tedavisinde, genel olarak yan etki oranının (%93 ve %96), Grade 3-4 yan etkilerin (%56 ve %62), ciddi yan etkilerin (%47 ve %60) ve yan etkiye bağlı ilaç bırakmanın (%16 ve %21) daha az gözleendiği dikkati çekmiştir [46].

^{223}Ra tedavisinde izlenebilecek olan anemi (%7-%31), trombositopeni (%2-%12) ve nötropeni (%1-%5) gibi hematolojik yan etkilerin aylık izlemi kemik iliği rezervinin takibi açısından büyük önem taşımaktadır [46,58,64,69,75,76]. Genel kanı doğrultusunda, alfa partikülünün doku içindeki menzili beta partikülünde kıyasla oldukça kısa olduğundan ^{223}Ra radyonüklidin beta-yayıcılarına kıyasla çok daha düşük düzeyde kemik iliği toksisitesi oluşturması beklenir [77]. Ancak, kortikal tutulumun yanı sıra iskelet sisteminde yaygın osteoblastik intramedüller infiltrasyon olması durumunda bu sahalarda birikecek olan ^{223}Ra radyonüklidi kemik iliğini de büyük oranda iyonize radyasyona maruz bırakacaktır. Dolayısıyla, kemik iliği hali hazırda yüksek tümör yükü ile tehlikede olan hastalarda toksisite riski kolaylıkla artacaktır [78,79]. Bununla birlikte, 571 hasta ile yürütülen prospektif çalışmada 3 yıllık takip süresi boyunca hematolojik yan etki insidansı oldukça düşük olarak izlenmiş olup akut myeloid lösemi, myelodisplastik sendrom veya sekonder kemik malignitesi saptanmamıştır [80].

Sonuç

Güncel veriler ^{177}Lu -PSMA'nın ileri evre mCRPC hastalarında oldukça etkin bir tedavi yöntemi olduğunu ve düşük yan etki profili ile genel olarak iyi tolere edilebildiğini göstermektedir. ^{177}Lu -PSMA tedavisinin hastalık seyri boyunca daha erken basamaklarda kullanımına ilişkin çalışmalar ise oldukça dikkat çe-

kici olup bu konunun geniş hasta gruplarında ileri araştırmalar gerektirdiği düşünülmektedir. ²²⁵Ac-PSMA'ya ilişkin veriler ise erken ve ileri evre mCRPC hastalarında oldukça umut verici sonuçlara işaret etmekte ancak, kserostomi başta olmak üzere tedavi ilişkili yan etkiler henüz endişe oluşturmaktadır. Öte yandan, mCRPC hastalarında osteoblastik kemik metastazlarına yönelik ruhsatlı bir radyofarmasötik olan ²²³Ra tedavisinin oldukça iyi tolere edilebilen yan etki profili ile aşikâr sağkalım yararı ve iskelet ilişkili olay sıklığını belirgin düzeyde azalttığı ortaya konulmuştur.

Şüphesiz ki, mCRPC hastalarında radyofarmasötik tedavilerin klinik pratikteki yeri gelecekte daha da genişleyecektir ancak, diğer tedavi stratejileri ve uygun tedavi zamanlamaları ile söz konusu hasta gruplarında multidisipliner, bireye yönelik yaklaşımlar büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
- Li J, Siegel DA, King JB. Stage-specific incidence rates and trends of prostate cancer by age, race, and ethnicity, United States, 2004-2014. *Ann Epidemiol*. 2018;28(5):328-330. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.03.001
- Kupelian PA, Mahadevan A, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. *Urology*. 2006;68(3):593-598. doi:10.1016/j.urology.2006.03.075
- Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*. 2004;172(3):910-914. doi:10.1097/01.ju.0000134888.22332.bb
- Kunath F, Jensen K, Pinart M, et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD003506. Published 2019 Jun 11. doi:10.1002/14651858.CD003506.pub2
- Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1180-1192. doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x
- Hamilton J. Using darolutamide in advanced prostate cancer: How I Do It. *Can J Urol*. 2021;28(3):10673-10677
- Mitsiades N, Kaochar S. Androgen receptor signaling inhibitors: post-chemotherapy, pre-chemotherapy and now in castration-sensitive prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(8):T19-T38. Published 2021 Jul 15. doi:10.1530/ERC-21-0098
- Wenzel M, Nocera L, CollàRuvolo C, et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis [published online ahead of print, 2021 May 30]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;10.1038/s41391-021-00395-4. doi:10.1038/s41391-021-00395-4
- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402-1418. doi:10.1200/JCO.2015.64.2702
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-1512. doi:10.1056/NEJMoa040720
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):242-245. doi:10.1200/JCO.2007.12.4008
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X
- Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):81-85
- Rajasekaran SA, Anilkumar G, Oshima E, et al. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen. *Mol Biol Cell*. 2003;14(12):4835-4845. doi:10.1091/mbc.e02-11-0731
- Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, et al. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. 2016;196(2):382-391. doi:10.1016/j.juro.2016.02.2969
- Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, et al. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;75(6):920-926. doi:10.1016/j.euro.2018.11.016
- Schuchardt C, Zhang J, Kulkarni HR, Chen X, Mueller D, Baum RP. Prostate-specific membrane antigen radioligand therapy using ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of safety, biodistribution and dosimetry [published online ahead of print, 2021 Dec 9]. *J Nucl Med*. 2021;jnu-med.121.262713. doi:10.2967/jnumed.121.262713
- Tauber R, Feuerrecker B, Knorr K, Beheshti A, Seidl C, D'Alessandria, et al. 872P - Safety and efficacy of Ac-225-

- PSMA-617 in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) after failure of Lu-177-PSMA, In: ESMO 2019, ANNALS OF ONCOLOGY, ISSN 0923-7534, 30 (S5), 2019, p. v342, JRC116691.
20. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control. *J Nucl Med*. 2018;59(5):795-802. doi:10.2967/jnumed.117.203539
 21. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [^{177}Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):825-833. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0
 22. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2536-44.
 23. Hofman MS, Emmett L, Violet J, et al. TheraP: a randomized phase 2 trial of ^{177}Lu -PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int*. 2019;124 Suppl 1:5-13. doi:10.1111/bju.14876
 24. Rahbar K, Ahmadzadehfard H, Kratochwil C, et al. German Multicenter Study Investigating ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2017;58(1):85-90. doi:10.2967/jnumed.116.183194
 25. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand Therapy With ^{177}Lu -PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(2):275-285. doi:10.2214/AJR.18.20845
 26. Barber TW, Singh A, Kulkarni HR, Niepsch K, Billah B, Baum RP. Clinical Outcomes of ^{177}Lu -PSMA Radioligand Therapy in Earlier and Later Phases of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Grouped by Previous Taxane Chemotherapy. *J Nucl Med*. 2019;60(7):955-962. doi:10.2967/jnumed.118.216820
 27. vonEyben FE, Roviello G, Kiljunen T, et al. Third-line treatment and ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(3):496-508. doi:10.1007/s00259-017-3895-x
 28. Violet J, Sandhu S, Iravani A, et al. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of ^{177}Lu -PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2020;61(6):857-865. doi:10.2967/jnumed.119.236414
 29. Calais J, Gartmann J, Armstrong WR, et al. Overall survival after ^{177}Lu -PSMA-617 molecular radiotherapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer: Post-hoc analysis of a prospective phase II trial. *J Clin Oncol* 2020;38:5549
 30. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [^{177}Lu]-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10276):797-804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3
 31. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322
 32. Gafita A, Rauscher I, Retz M, et al. Early Experience of Rechallenge ^{177}Lu -PSMA Radioligand Therapy After an Initial Good Response in Patients with Advanced Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2019;60(5):644-648. doi:10.2967/jnumed.118.215715
 33. Emmett L, Willows K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium $^{177}\text{PSMA}$ radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci*. 2017;64(1):52-60. doi:10.1002/jmrs.227
 34. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1941-1944. doi:10.2967/jnumed.116.178673
 35. Ballal S, Yadav MP, Sahoo RK, Tripathi M, Dwivedi SN, Bal C. ^{225}Ac -PSMA-617-targeted alpha therapy for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prostate*. 2021;81(9):580-591. doi:10.1002/pros.24137
 36. Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study [published correction appears in *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jun 26;]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):129-138. doi:10.1007/s00259-018-4167-0
 37. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004;350(16):1655-1664. doi:10.1056/NEJMra030831
 38. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006;106(7):1624-1633. doi:10.1002/cncr.21778
 39. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer [published correction appears in *Nature*. 2020 Aug;584(7820):E18]. *Nature*. 2015;520(7547):353-357. doi:10.1038/nature14347
 40. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25(5):805-813. doi:10.1016/0360-3016(93)90309-j
 41. Zacho HD, Karthigaseu NN, Fonager RF, Petersen LJ. Treatment with bone-seeking radionuclides for painful bone metastases in patients with lung cancer: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;7(3):230-237. doi:10.1136/bmjspcare-2015-000957
 42. Choi JY. Treatment of Bone Metastasis with Bone-Targeting Radiopharmaceuticals. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52(3):200-207. doi:10.1007/s13139-017-0509-2
 43. Firusian N, Mellin P, Schmidt CG. Results of ^{89}Sr strontium therapy in patients with carcinoma of the prostate and incurable pain from bone metastases: a preliminary report. *J Urol*. 1976;116(6):764-768. doi:10.1016/s0022-5347(17)59002-3
 44. Kolesnikov-Gauthier H, Lemoine N, Tresch-Bruneel E, Olivier A, Oudoux A, Penel N. Efficacy and safety of ^{153}Sm -EDTMP as

- treatment of painful bone metastasis: a large single-center study. *Support Care Cancer*. 2018;26(3):751-758. doi:10.1007/s00520-017-3885-3
45. Silberstein EB. The treatment of painful osseous metastases with phosphorus-32-labeled phosphates. *Semin Oncol*. 1993;20(3 Suppl 2):10-21.
 46. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
 47. FDA approves radiopharmaceutical for metastatic prostate cancer. *Cancer Discov*. 2013;3(7):OF1. doi:10.1158/2159-8290.CD-NB2013-088
 48. Poepfel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(5):824-845. doi:10.1007/s00259-017-3900-4
 49. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):738-746. doi:10.1016/S1470-2045(14)70183-4
 50. Nilsson S, Cisló P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):868-874. doi:10.1093/annonc/mdw065
 51. Henricks P, Cisló P, Zhan L, et al. PCN74. Cost-Effectiveness of Radium-223 Dichloride (Radium-223) In Alsympca: A Cost-Effectiveness Analysis of Radium-223+Best Standard of Care (Bsoc) Compared With Placebo+Bsoc In Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) And Symptomatic Bone Metastases In Canada.Value Heal 2015;18:A202.
 52. Parker C, Zhan L, Cisló P, et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: An analysis from the phase 3 randomised Alphasradin In Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer*. 2017;71:1-6. doi:10.1016/j.ejca.2016.10.020
 53. Peters ML, de Meijer C, Wyndaele D, et al. Dutch Economic Value of Radium-223 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [published correction appears in Appl Health Econ Health Policy. 2018 Jan 4;:]. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16(1):133-143. doi:10.1007/s40258-017-0350-x
 54. Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, et al. Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur Urol*. 2016;70(5):875-883. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.002
 55. Wenter V, Herlemann A, Fendler WP, et al. Radium-223 for primary bone metastases in patients with hormone-sensitive prostate cancer after radical prostatectomy. *Oncotarget*. 2017;8(27):44131-44140. doi:10.18632/oncotarget.17311
 56. Osvaldo GF, Salvador MS, Zael SR, Nora SM. Radium-223 IN metastatic hormone-sensitive high-grade prostate cancer: initial experience. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;7(5):236-245.
 57. Malone S, Shayegan B, Basappa NS, et al. Management algorithms for metastatic prostate cancer [published online ahead of print, 2019 Apr 26]. *Can Urol Assoc J*. 2019;14(2):50-60. doi:10.5489/cuaj.5840
 58. Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1306-1316. doi:10.1016/S1470-2045(16)30173-5
 59. Etchebehere EC, Milton DR, Araujo JC, Swanston NM, Macapinlac HA, Rohren EM. Factors affecting (223)Ra therapy: clinical experience after 532 cycles from a single institution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):8-20. doi:10.1007/s00259-015-3185-4
 60. Sartor O, Coleman RE, Morris MJ, et al. Baseline characteristics, number of radium-223 (Ra-223) injections, and overall survival (OS) in US Expanded Access Program (EAP) and ALSYMPCA. *Eur J Cancer*. 2015;51:S484-S485
 61. Shore ND, Tutrone RF, Mariados NF, et al. eRADicAte: A Prospective Evaluation Combining Radium-223 Dichloride and Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(2):149-154. doi:10.1016/j.clgc.2017.10.022
 62. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in Lancet Oncol. 2019 Oct;20(10):e559]. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):408-419. doi:10.1016/S1470-2045(18)30860-X
 63. Dalla Volta A, Formenti AM, Berruti A. Higher Risk of Fragility Fractures in Prostate Cancer Patients Treated with Combined Radium-223 and Abiraterone: Prednisone May Be the Culprit. *Eur Urol*. 2019;75(6):894-895. doi:10.1016/j.eururo.2019.01.026
 64. Soldatos TG, Iakovou I, Sachpekidis C. Retrospective Toxicological Profiling of Radium-223 Dichloride for the Treatment of Bone Metastases in Prostate Cancer Using Adverse Event Data. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(5):149. Published 2019 May 16. doi:10.3390/medicina55050149
 65. Sartor O, Vogelzang NJ, Sweeney C, et al. Radium-223 Safety, Efficacy, and Concurrent Use with Abiraterone or Enzalutamide: First U.S. Experience from an Expanded Access Program. *Oncologist*. 2018;23(2):193-202. doi:10.1634/theoncologist.2017-0413
 66. Graff JN, Beer TM. Pharmacotherapeutic management of metastatic, castration-resistant prostate cancer in the elderly: focus on non-chemotherapy agents. *Drugs Aging*. 2014;31(12):873-882. doi:10.1007/s40266-014-0224-y
 67. Prior JO, Gillessen S, Wirth M, Dale W, Aapro M, Oyen WJG. Radiopharmaceuticals in the elderly cancer patient: Practical considerations, with a focus on prostate cancer therapy: A position paper from the International Society of Geriatric Oncology Task Force. *Eur J Cancer*. 2017;77:127-139. doi:10.1016/j.ejca.2017.01.030
 68. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSY-

- MPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1397-1406. doi:10.1016/S1470-2045(14)70474-7
69. Dizdarevic S, Petersen PM, Essler M, et al. Interim analysis of the REASSURE (Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-term Evaluation) study: patient characteristics and safety according to prior use of chemotherapy in routine clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(5):1102-1110. doi:10.1007/s00259-019-4261-y
 70. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate.* 2016;76(10):905-916. doi:10.1002/pros.23180
 71. Morris MJ, Loriot Y, Sweeney CJ, et al. Radium-223 in combination with docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: a phase 1 dose escalation/randomised phase 2a trial. *Eur J Cancer.* 2019;114:107-116. doi:10.1016/j.ejca.2019.04.007
 72. Saad F, Sternberg CN, Mulders PFA, Niepel D, Tombal BF. The role of bisphosphonates or denosumab in light of the availability of new therapies for prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;68:25-37. doi:10.1016/j.ctrv.2018.04.014
 73. Ahmadzadehfar H, Zimbelmann S, Yordanova A, et al. Radioligand therapy of metastatic prostate cancer using ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 after radiation exposure to ²²³Ra-dichloride. *Oncotarget.* 2017;8(33):55567-55574. Published 2017 Feb 25. doi:10.18632/oncotarget.15698
 74. Sartor O, Heinrich D, Mariados N, et al. Re-treatment with radium-223: first experience from an international, open-label, phase I/II study in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2464-2471. doi:10.1093/annonc/mdx331
 75. Fosbøl MØ, Petersen PM, Daugaard G, Holm S, Kjaer A, Mortensen J. Impact of treatment delay in Radium-223 therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Ann Nucl Med.* 2018;32(1):16-21. doi:10.1007/s12149-017-1212-1
 76. McKay RR, Jacobus S, Fiorillo M, et al. Radium-223 Use in Clinical Practice and Variables Associated With Completion of Therapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(2):e289-e298. doi:10.1016/j.clgc.2016.08.015
 77. Lassmann M, Eberlein U. Targeted alpha-particle therapy: imaging, dosimetry, and radiation protection. *Ann ICRP.* 2018;47(3-4):187-195. doi:10.1177/0146645318756253
 78. Etchebehere EC, Araujo JC, Milton DR, et al. Skeletal Tumor Burden on Baseline 18F-Fluoride PET/CT Predicts Bone Marrow Failure After 223Ra Therapy. *Clin Nucl Med.* 2016;41(4):268-273. doi:10.1097/RLU.0000000000001118
 79. Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, et al. Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(1):42-52.e8. doi:10.1016/j.clgc.2016.07.027
 80. Uemura H, Uemura H, Nagamori S, et al. Three-year follow-up of a phase II study of radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(5):557-566. doi:10.1007/s10147-018-01389-4

PSMA PET/MR: PET/BT ile Karşılaştırma

Pınar Gunduz, Çiğdem Soydal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Flor18-florodeoksiglukoz (^{18}F FDG) dışında diğer radyofarmasötiklerin kullanılmaya başlaması prostat kanserinin tanısında ve yönetiminde yeni olanaklar sağlamıştır. Prostat spesifik membran antijen (PSMA) pozitron emisyon tomografisi (PET) ajanlarının geliştirilmesi ile primer evreleme, biyokimyasal nüksün tespiti, tedavi planının yapılması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi farklı klinik uygulamalarla prostat kanserinde görüntüleme yöntemlerinin klinik uygulama alanı genişlemiştir. PSMA, tip II transmembran glikoproteinidir ve prostat kanseri hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir. Primer prostat kanseri vakalarının sadece %5-10 kadarında PSMA ekspresyonu görülmeyebilir [1]. PSMA PET pozitifliği, yüksek evre tümör ve yüksek prostat spesifik antijen (PSA) değerleri ile ilişkilidir [2]. Klinik rutinde en sık kullanılan ajan Galyum-68 (^{68}Ga) bağlı PSMA bileşiğidir.

PSMA PET'in prostat kanserinin evrelemesinde, yeniden evrelemesinde, radyoterapi ve sistemik tedavi planlanmasında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesindeki klinik etkisini gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu görüntüleme yöntemi

olarak pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) kullanılarak yapılmıştır [3-6]. Ancak çoğu klinik yaklaşımda prostat kanserinin primer evrelemesinde ve yeniden evrelemesinde manyetik rezonans (MR) görüntüleme esas görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda entegre PET/MR sistemlerinin klinik olarak kullanıma girmesi; kombine metabolik, anatomik ve fonksiyonel görüntülemenin potansiyelini keşfetmeyi sağlamıştır. Bazı vaka raporları, primer tümörün tanısı gibi bazı değişik klinik senaryolarda PET/MR görüntülemenin avantajlarını göstermiştir [7, 8]. PET/MR kullanımının biyopsi bölgesi belirlemeyi, tümör agresifliğini ön görmeyi ve monitörize etmeyi, radyoterapi planlanmasını kolaylaştıracağı düşünülmektedir [8]. PSMA PET/MR görüntülemeden en uygun şekilde klinik fayda sağlayabilmek için görüntüleme protokolünün optimize edilmesi gerekmektedir. Hibrit görüntülemenin MR komponenti için yüksek rezolüsyonlu T2 ağırlıklı sekanslar, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve perfüzyon görüntüleri mutlaka dahil edilmelidir. Bu derlemede; prostat kanserinin lokal değerlendirilmesinde, primer evrelemesinde, biyokim-

yasal rekürrensin saptanmasında, tedavi planlanmasında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PSMA PET/MR görüntülemenin klinik kullanımlarına değinilecektir.

Lokal Değerlendirme ve Primer Evreleme

Primer prostat kanseri lezyonlarının %90'dan fazlası PSMA PET görüntülemeye orta-yüksek derecede PSMA tutulumu gösterir [9] ve çoğu çalışma PSMA PET/MR görüntülemenin prostat kanseri evrelemede tek başına ideal bir görüntüleme yöntemi olabileceğini söylemektedir [10-12]. MR komponenti, başarılı morfolojik değerlendirme ve yüksek rezolüsyonu ile prostatik fossa ve çevre anatomik yapıları PET/BT görüntülemeye göre daha net değerlendirebilmeyi sağlar [13]. Buna karşılık PSMA PET, ekstrapelvik lenf nodlarına, kemiklere ve visseral organlara metastazı saptamada daha üstün bir görüntüleme yöntemidir [14]. Bu nedenle PSMA PET/MR görüntülemenin, prostat kanseri lokalizasyonunda ve TNM evrelemede tanılal performansı tek başına multiparametrik MR veya tek başına PET görüntülemeye göre daha üstündür [11].

T Evrelemesi

MR yüksek yumuşak doku rezolüsyonu ile PET/BT görüntülemeye kıyasla T evrelemede daha avantajlıdır [13]. Ayrıca DAG ve dinamik kontrastlı MR görüntüleme ile prostat kanserinde biyolojik karakterizasyon ile tümör agresifliğini belirlemeye yardımcı olur. Kantitatif MR parametreleri ile gleason skoru ve tümör anjiogenezisi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [15]. Aynı zamanda primer tümörde PSMA tutulum yoğunluğunun PSA değerleri ve gleason skoru ile korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur [16, 17]. Bu görüntülemeler ile elde edilen PSMA tutulumu, lezyon selülaritesi, vasküler permeabilite ve kontrast ajan kinetiği gibi veriler tümör karakterizasyonu hakkında ayrıntılı bilgi sağlar [18]. Bu sayede PET/MR tümör içerisinde en agresif alandan biyopsi yapılabilmesi için rehberlik edebilir.

PSMA PET ile tümör uzanımı, ektrakapsüler uzanım ve seminal vezikül invazyonunun değerlendirilmesinde iyi sonuçlar gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu parametreler tedavi planında dikkate alınan önemli kriterler olduğu için önemlidir. Ektrakapsüler uzanım ve seminal vezikül invazyonu olmaması halinde küratif cerrahi yapılabilir. Aynı zamanda bu parametreler prognozu öngörmeye de önemlidir, rekürrens, kemik ve lenf nodu metastazı riskinin arttığı bilinmektedir. Radikal prostatektomi öncesi lokal evrelemenin doğru yapılabilmesinde MR komponentinin sağladığı avantajlar ile PSMA PET/MR önemli bir rol oynayabilir [19]. Primer tümörün saptanmasında yaşanan zorluklardan birisi olarak, transizyonel zonda yer alan prostat kanseri lezyonlarının bezen MR görüntülemeye benign prostat hiperplazisi gibi diğer klinik durumlara ilişkin bulgularla karışabmasından bahsedilebilir. Prostat kanseri çoğunlukla periferik zondan gelişse de %25 kadar vakada transizyonel zondan gelişmektedir. Bu nedenle bu hastalarda primer tümörü saptamada MR görüntüleme tek başına yeterli olmayabilir, PSMA PET ile yapılan moleküler görüntülemeye PSMA tutulumu olması tanı koymayı kolaylaştırabilir [20]. Böylece PSMA PET/MR sağladığı detaylı anatomik bilgi ile cerrahi ve radyoterapi planına, biyopsi planlamasına yol gösterebilir, tümör karakterizasyonu ile prognozu öngörmeye fayda sağlayabilir.

N Evrelemesi

PSMA PET, orta ila yüksek riskli prostat kanserli hastalarda uzak metastazları belirleme açısından MR görüntülemeye üstündür. Yöntem klinik olarak daha fazla kullanıldıkça, muhtemelen konvansiyonel görüntüleme ile N0 veya M0 olarak evrelenen birçok hasta N1 veya M1 olarak daha doğru bir şekilde evrelendirilecektir [4, 20]. Metastatik lenf nodları, genişleme veya yuvarlak şekil gibi morfolojik değişiklikler sayesinde MR ile teşhis edilirken; PSMA PET, 2 mm kadar küçük boyutlu, morfolojik olarak belirgin değişiklik ayırt edilemeyen lenf nodlarında aktive tutulumu sayesinde metastazı saptayabilir [9]. Ek olarak, PSMA PET'in multiparametrik MR ile kom-

binasyonu, lenf nodu durumunun belirlenmesinde tanısallık performansı artırır [20]. Lenf nodu tutulum durumunun doğru belirlenmesi, cerrahi rezeksiyon planında ve eksternal radyoterapi planında büyük öneme sahiptir. 130 hastayı içeren bir çalışmada lenf nodu metastazı saptamada PSMA PET'in duyarlılığı, özgüllüğü ve tanı doğruluğu sırasıyla %68.3, %99.1 ve %95.2 olarak bildirilirken; morfolojik görüntüleme duyarlılık, özgüllük ve tanı doğruluğu sırasıyla %27.3, %97.1 ve %87.6 olarak hesaplanmıştır [9].

M Evrelemesi

Prostat kanseri hastalarında tedavi planının doğru yapılabilmesi için uzak metastazların değerlendirilmesi büyük önem taşır. Orta ve yüksek riskli prostat kanseri hastalarında preoperatif evrelemede kemik metastazlarını değerlendirmek için genelde MR/BT ve kemik sintigrafisi kullanılır. Ancak PSMA PET ile yapılan yüksek özgüllüğe sahip tüm vücut görüntüleme sayesinde hastanın uzak metastaz durumu net olarak belirlenebilir. Bir çalışmada PSMA PET görüntülemenin hastaların %16'sında önceden bilinmeyen uzak metastatik hastalığı ortaya çıkardığı bildirilmiştir [4]. Tüm vücuttaki kemik tümör yükünün belirlenmesi ile tedaviye nesnel yanıtları ve prognozu öngörmeye PSMA PET görüntülemenin rolünü araştıran çalışmalar da mevcuttur [21]. Bu aşamada PSMA PET/BT görüntülemenin konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine oranla uzak metastazları saptamada daha üstün olduğu bilinmektedir. PET/MR görüntülemenin ek katkısı, düşük düzeyde de olsa PSMA tutulumu gösterebilen bazı benign lezyonların MR komponenti ile morfolojik ve fonksiyonel olarak karakterizasyonunun yapılabilmesine olanak sağlaması olabilir.

Biyokimyasal Rekürrens

Küratif amaçlı tedaviden (prostatektomi veya radyasyon tedavisi) sonra PSA seviyesinde artış biyokimyasal rekürrens olarak adlandırılır. Hastaların yaklaşık %40 kadarında yaşamları boyunca biyokimyasal rekürrens saptanır ve yaklaşık %25'inde 7-8

yıl sonra klinik olarak nüks gelişir [22]. Biyokimyasal rekürrense neden olan nüks bölgelerinin görüntüleme yöntemleri ile saptanması MR görüntülemeye rağmen zordur. Nüks bölgesinin tespiti klinik olarak önemlidir, bu sayede daha etkili tedavi planlaması yapılabilir ve sonuç olarak gereksiz sistemik veya lokalize tedavi yaklaşımlarından ve bunlarla ilişkili yan etkilerden kaçınılabilir [23]. Prostat kanseri, hastaların çoğunda yavaş nüks gelişen bir hastalıktır; bu nedenle, kurtarma tedavisi (cerrahi veya radyoterapi), sistemik androjen yoksunluğu tedavisinin (ADT) ertelenmesi ve hatta kür olasılığı nedeniyle biyokimyasal rekürrens durumlarında tümör hacmi çok düşük de olsa hastalığın saptanması önemlidir [24]. Üroloji topluluğu, bu tedavi yaklaşımıyla hastaların daha uzun ve iyi bir yaşam kalitesine sahip olabileceğini öne sürmektedir; ancak yine de bu yaklaşımla uzun dönem hasta sonuçlarının gösterilmesi gerekmektedir.

Mevcut konvansiyonel görüntüleme yöntemleri (kemik sintigrafisi ve BT) düşük PSA seviyesi olan hastalarda pelvik lenf nodu ve kemik metastazlarını göstermede düşük tanı doğruluğuna sahiptir [22]. Bu nedenler MR görüntüleme, yaklaşık %75 duyarlılıkla lokal nüks tanısında tercih edilen yöntem haline gelmiştir. MR görüntüleme konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha iyi performans gösterse de, düşük PSA seviyeleri olan hastalarda biyokimyasal rekürrenste ilk uygulanan tedavi prostat yatağına radyoterapi olduğundan, lokal nüksün belirlenmesi kurtarma tedavisinde değişikliğe neden olup-olmama bakımından en az öneme sahiptir [23]. PSMA PET/BT, son yıllarda prostat kanseri nüksü saptanmasında çok önemli bir yöntem haline gelmiştir [25]. Literatürde, PSMA PET'in, özellikle düşük PSA düzeyleri (<1.0 ng/mL) olan hastalarda tümör nüksünü saptamada konvansiyonel yöntemlerden veya kolin PET'ten daha iyi duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir [26, 27]. PSMA PET/BT'nin PSA seviyelerine göre duyarlılık oranları %55-60 (0,2-0,5 ng/mL), %72-75 (0,5-1,0 ng/mL), %93 (1,0-2,0 ng/mL) ve %97 (>2,0 ng/mL). Yakın tarihli bir PET/MR çalışması, çok düşük PSA seviyelerine sahip

hastalarda, literatürdeki diğer PET/BT çalışmalarından daha yüksek bir saptama oranı bildirmiştir; saptama oranları %44 (<0,2 ng/mL) ve %72.7 (0,2 -0.5 ng/mL) [28]. Bu bulgular, PET/MR sisteminde PET detektörlerinin daha yüksek duyarlılığa sahip olması ve/veya prostat yatağının daha yüksek rezolüsyonla görüntülenebilmesi ile açıklanabilir. Prostat kanserinde en sık saptanan biyokimyasal rekürrens bölgeleri abdominopelvik lenf nodları (%50-55), kemikler (%35.9), lokal nüks (%35.1), supradiyafagmatik lenf nodları (%5.2) ve diğer organlar (örn. akciğer, karaciğer) (%5.2) olarak bilinmektedir [2]. Bu nedenle biyokimyasal rekürrens durumunda prostat yatağının ayrıntılı değerlendirilmesinin yanında mutlaka uzak metastaz olasılığı da araştırılması önemlidir ve bu nedenle PSMA PET/MR tek adımda avantajlı bir görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır.

Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Görüntüleme yöntemleri, rezidüel hastalık varlığı, tedavi yanıtının derecesi, neoplazinin biyolojik heterojenitesi/davranışı, hastalık progresyonu ve hatta tedavi yan etkileri hakkında yararlı bilgiler sağlayabilir [29]. Geleneksel olarak, lokal tedavilerin (örn. radyoterapi) etkileri MR görüntüleme ile değerlendirilirken, sistemik tedavilerin etkisi ise BT ve kemik sintigrafisi ile değerlendirilir [30-33]. Ancak bu yöntemlerin; MR görüntülemenin tedavi uygulanan prostatta özgüllüğünün düşük olması, BT'nin normal büyüklükteki lenf nodlarında ve kemik lezyonlarında duyarlılığının düşük olması ve kemik sintigrafisinin uzaysal rezolüsyonun, özgüllüğünün düşük olması gibi bazı kısıtlılıkları mevcuttur [34]. Anatomi ve fonksiyonel özellikleri (özellikle DAG kullanımı ile) birleştiren multiparametrik MR, lokal hastalık için radyoterapi ve ADT sonrası tedaviyi yanıtlarını değerlendirme konusunda yeni bir bakış açısı sağlamıştır [31].

PSMA ile ilgili daha önceki bazı preklinik ve klinik çalışmalarda da ele alındığı gibi, prostat kanseri hücrelerinde PSMA ekspresyonu, hormona duyarlı prostat kanserinde androjen reseptörü inhibisyonundan sonra hızla artabilir; bu da PET/MR veya PET/

BT görüntülemelerinde tedavi yanıtını değerlendirmede yanlış yorumlamalara yol açabilir [35, 36]. Öte yandan, ADT sonrası, tedaviye başladıktan birkaç ay sonra tedavi yanıtı PSMA PET ile doğru bir şekilde değerlendirilebilir [37]. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Radyoterapi, kemoterapi ve radyonüklid tedaviler ($^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -PSMA veya ^{223}Ra) gibi diğer tedavi yöntemleri için, PSMA ekspresyonu, hastalık durumu ve terapötik etkiler ile daha doğrudan bağlantılı olması, PSA değerleri ile iyi bir korelasyon göstermesi ve potansiyel prognostik bir biyobelirteç olması ile umut verici bir görüntüleme yöntemidir [38-40]. PSMA PET/BT ve PET/MR ile tedavi yanıtının değerlendirildiği çalışmalar literatürde yer almaya başladıktan sonra yanıt değerlendirme kriterlerindeki standardizasyon konusu ön plana çıkmıştır. FDG PET/BT'de tedavi yanıtı değerlendirmede kabul gören PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors) kriterleri PSMA PET yanıt değerlendirmesinde araştırılmaktadır; umut vadeden sonuçlar bildirilse de henüz elde edilen veriler ile kesin sonuçlara ulaşılamamaktadır [38, 39, 41]. Prostat kanserinin seyrinde kemik metastazlarının prognostik önemi göz önüne alındığında, kemik metastazlarında tedavi yanıtını değerlendirmek için sağlam kriterlerin olmaması ve kemik sintigrafisinin kısıtlılıkları nedeniyle, PSMA PET ile yapılabilen ve kemik tümör yükünü hesaplamaya dayanan tüm vücut kantitatif algoritmalar özellikle PSMA PET/MR uygulamaları için prostat kanserinin yönetiminde umut vadeden bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır [42].

Özetle, prostat kanserinde terapötik yanıtın değerlendirilmesinde PSMA PET/MR görüntüleme ile ilgili nispeten az veri mevcuttur. Bu modalitenin büyük potansiyeline ve cesaret verici ön sonuçlara rağmen, moleküler ve fonksiyonel yanıt kriterlerini optimize etmek ve hem PET hem de MR kantitasyonunu iyileştirmek için çeşitli tedavi yöntemlerini karşılaştırarak PSMA ekspresyon özelliklerinin klinik olarak daha iyi anlaşılmasını sağlayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak lezyon tespiti için, PSMA PET/MR görüntüleme, klinik olarak anlamlı tümörleri tanımlamak ve muhtemelen önceden negatif biyopsi

nedeni ile prostat kanseri şüphesi olan durumlarda hedef lezyonları seçmek için MR görüntülemeyi tamamlayabilir. Tanı anında, özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda N ve M evrelemesine sağladığı değerli ek bilgiler ile hasta yönetimi üzerine önemli etkileri mevcuttur. Biyokimyasal rekürrens açısından, PSMA PET/MR, PET'ten elde edilen moleküler bilgiler ile MR'dan elde edilen morfolojik ve fonksiyonel verileri birleştirerek en güçlü görüntüleme yöntemi olarak kabul edilebilir. Son olarak, PSMA PET görüntüleme, bazı cesaret verici ancak yine de ön sonuçlarla, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde görüntüleme biyobelirteci olarak incelenmektedir.

KAYNAKLAR

- Schwarzenboeck SM, Rauscher I, Bluemel C, Fendler WP, Rowe SP, Pomper MG, et al. PSMA Ligands for PET Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58(10):1545-52.
- Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid 68Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015; 56(5):668-74.
- Hope TA, Aggarwal R, Chee B, Tao D, Greene KL, Cooperberg MR, et al. Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET on Management in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58(12):1956-1961.
- Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med*. 2018;59(1):82-8.
- Grubmüller B, Baltzer P, D'Andrea D, Korn S, Haug AR, Hacker M, et al. (68)Ga-PSMA 11 ligand PET imaging in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy diagnostic performance and impact on therapeutic decision-making. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2): 235-42.
- Calais J, Czernin J, Cao M, Kishan AU, Hegde JV, Shaverdian N, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less Than 1.0 ng/mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. *J Nucl Med*. 2018;59(2):230-7.
- Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Hadaschik B, Habl G, Eder M, Eisenhut M, et al. PET/MRI with a 68Ga-PSMA ligand for the detection of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(10):1629-30.
- Eiber M, Nekolla SG, Maurer T, Weirich G, Wester H-J, Schwager M. (68) Ga-PSMA PET/MR with multimodality image analysis for primary prostate cancer. *Abdom Imaging*. 2014;40(11):897-8.
- Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016;195(5):1436-43.
- Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):887-97.
- Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, et al. Simultaneous (68)Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;70(5):829-36.
- Freitag MT, Kesch C, Cardinale J, Flechsig P, Floca R, Eiber M, et al. Simultaneous whole-body (18)F-PSMA-1007-PET/MRI with integrated high-resolution multiparametric imaging of the prostatic fossa for comprehensive oncological staging of patients with prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(3):340-7.
- Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*. 2011;261(1):46-66.
- Mottaghy FM, Heinzel A, Verburg FA. Molecular imaging using PSMA PET/CT versus multiparametric MRI for initial staging of prostate cancer: comparing apples with oranges? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(8):1397-9.
- Oto A, Yang C, Kayhan A, Tretiakova M, Antic T, Schmid-Tannwald C, et al. Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer: correlation of quantitative MR parameters with Gleason score and tumor angiogenesis. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(6):1382-90.
- Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):941-949.
- Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C, Kesch C, Haefner MF, Katayama S, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Carcinoma of the Prostate: Correlation of Intraprostatic PSMA Uptake with Several Clinical Parameters. *J Nucl Med*. 2017;58(12):1943-8.
- Eiber M, Nekolla SG, Maurer T, Weirich G, Wester HJ, Schwager M. (68) Ga-PSMA PET/MR with multimodality image analysis for primary prostate cancer. *Abdom Imaging*. 2015;40(6):1769-71.
- von Klot CJ, Merseburger AS, Böker A, Schmuck S, Ross TL, Bengel FM, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging Predicting Intraprostatic Tumor Extent, Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion Prior to Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017;51(4):314-22.
- Bates A, Miles K. Prostate-specific membrane antigen PET/MRI validation of MR textural analysis for detection of transition zone prostate cancer. *Eur Radiol*. 2017;27(12):5290-8.
- Bieth M, Krönke M, Tauber R, Dahlbender M, Retz M, Nekolla SG, et al. Exploring New Multimodal Quantitative Imaging Indices for the Assessment of Osseous Tumor Burden in Prostate Cancer Using (68)Ga-PSMA PET/CT. *J Nucl Med*. 2017;58(10):1632-7.

22. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(2):467-79.
23. Ballas LK, de Castro Abreu AL, Quinn DI. What Medical, Urologic, and Radiation Oncologists Want from Molecular Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(Suppl 3):6S-12S.
24. Gorin MA, Rowe SP, Denmeade SR. Clinical Applications of Molecular Imaging in the Management of Prostate Cancer. *PET Clin*. 2017;12(2):185-192.
25. Jadvar H, Ballas LK. PSMA PET: Transformational Change in Prostate Cancer Management? *J Nucl Med*. 2018;59(2):228-9.
26. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(6):926-37.
27. Hofman MS, Irvani A. Gallium-68 Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging. *PET Clin*. 2017;12(2):219-34.
28. Kranzbühler B, Nagel H, Becker AS, Müller J, Huellner M, Stolzmann P, et al. Clinical performance of (68)Ga-PSMA-11 PET/MRI for the detection of recurrent prostate cancer following radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(1):20-30.
29. Ceci F, Herrmann K, Hadaschik B, Castellucci P, Fanti S. Therapy assessment in prostate cancer using choline and PSMA PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(Suppl 1):78-83.
30. Vargas HA, Wassberg C, Akin O, Hricak H. MR imaging of treated prostate cancer. *Radiology*. 2012;262(1):26-42.
31. Hötker AM, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz CS, Berkowitz J, Lantos JE, et al. Prostate Cancer: assessing the effects of androgen-deprivation therapy using quantitative diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 2015;25(9):2665-72.
32. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
33. Messiou C, Cook G, deSouza NM. Imaging metastatic bone disease from carcinoma of the prostate. *Br J Cancer*. 2009;101(8):1225-32.
34. Collignon J, Gennigens C, Jerusalem G. Assessment of Response to Therapy for Bone Metastases: Is it Still a Challenge in Oncology? *PET Clin*. 2010;5(3):311-26.
35. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, Afshar-Oromieh A, Aggarwal R, Ryan CJ, et al. 68Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *J Nucl Med*. 2017;58(1):81-4.
36. Bakht MK, Oh SW, Youn H, Cheon GJ, Kwak C, Kang KW. Influence of Androgen Deprivation Therapy on the Uptake of PSMA-Targeted Agents: Emerging Opportunities and Challenges. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 51(3):202-11.
37. Schlenkhoff CD, Gaertner F, Essler M, Hauser S, Ahmadzadehfar H. 68Ga-Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Peptide as Marker for Androgen Deprivation Therapy Response in Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41(5):423-5.
38. Baumann R, Koncz M, Luetzen U, Krause F, Dunst J. Oligometastases in prostate cancer : Metabolic response in follow-up PSMA-PET-CTs after hypofractionated IGRT. *Strahlenther Onkol*. 2018;194(4):318-24.
39. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, Krönke M, Luther S, Heck MM, et al. Preliminary results on response assessment using (68)Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(4):602-12.
40. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(12): 1941-4.
41. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:122S-50S.
42. Hammes J, Täger P, Drzezga A. EBONI: A Tool for Automated Quantification of Bone Metastasis Load in PSMA PET/CT. *J Nucl Med*. 2018; 59(7):1070-5.

Multiparametrik Prostat MRG Yapay Zeka Uygulamaları

Kaan Meriç¹, Bilhan Pekar²

¹Beykoz Üniversitesi/Medistate Hastanesi Radyoloji Kliniği/Affidea Türkiye

²Beykent Üniversitesi/Affidea Türkiye

Giriş

Prostat karsinomu(PCa) dünya çapında en sık görülen kanserlerden biridir[1]. PCa yönetiminde en zorlayıcı alanlardan biri, agresif ve agresif olmayan kanser türlerini ayırt edebilen non-invaziv araçların eksikliğidir[2]. Bu sınırlama, PCa için tedavi edilen her 48 hasta için sadece bir ölümün önlendiği gerçeğiyle kanıtlandığı gibi, aşırı tanı ve aşırı tedavi ile sonuçlanabilir[3]. Bu aşırı tanı ve aşırı tedavi gereksiz biyopsilere, ameliyatlara, radyoterapiye, kemoterapiye ve hasta kaygısına yol açabilir[2].

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRI), prostat lezyonu tespitini iyileştirebilen, sınıflandırma ve hacim ölçümü yapılabilen, invazif olmayan bir araçtır. Son yıllarda PCa taraması için giderek daha fazla kullanılmaktadır[4]. Ancak MpMR ile taramada yüksek negatif prediktif değer nedeniyle tam potansiyeline ulaşamadığı ifade edilebilir[5].

Doğru prostat hacim tahmini ve segmentasyonu, iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri teşhisi ile klinik yönetimi için paha biçilmez bilgiler sağlayabilir. Prostat segmentasyonu manyetik rezonans görüntüleme(MRI) transrektal ultrason(TRUS)

füzyon biyopsisi için gerekli olan PCa'yı teşhis etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. MRI/TRUS füzyon biyopsisi verimi, manyetik rezonans görüntülerinde doğru prostat segmentasyonuna bağlıdır, çünkü prostat kenarları ultrason verileriyle füzyon için referans çerçeveleri oluşturur[6]. Bu nedenle prostat sınırlarının izlenmesindeki herhangi bir yanlışlık, biyopsi hatalarına yol açabilir [7]. Ek olarak kesin segmentasyon, radyoterapi için segmentasyon geliştirir.

Prostat lezyon tespiti çok önemlidir çünkü PCa'nın etkili tedavisi doğrudan kanserin en erken aşamasında tanımlanmasına bağlıdır [8-10]. PCa genellikle yavaş bir seyir izlese de, bazı durumlarda hızlı ilerleme gösterir. Bu durumlarda, mpMRI'de lezyonu tanıma kritik önem taşır çünkü yüksek şüphe bölgesine yönelik hedef odaklı biyopsiden daha yüksek verim sağlar[11].

Erken prostat lezyonu tespiti, zamanında PCa tedavisini iyileştirirken, doğru lezyon segmentasyonu radyoterapiyi iyileştirebilir[12]. Radyasyon tedavisi uygulanırken prostat lezyonunun kesin ol-

mayan şekillendirilmesi ve segmentasyonu önemli bir hata kaynağıdır. Bu kesin olmayan segmentasyon, normal hücrelerin aşırı dozunun yanı sıra tümörün yetersiz dozajına yol açabilir[13]. Malign bir lezyonun daha kesin olarak şekillendirilmesi lezyon hedeflemesini ve göreceli radyoterapötik dozu iyileştirebilir, bu da daha düşük nüks oranlarına yol açabilir[12,14].

Ameliyat öncesi prostat lezyon hacmi tahmini, pozitif cerrahi sınırlar, biyokimyasal prostat spesifik antijen(PSA) nüksü ve kansere özgü olasılığını prostatektomi sonrası sağkalımı tahmin etmek için önemli bir ölçümdür[15-18]. Bu hacim, Gleason skoru ve ektrakapsüler genişleme gibi faktörlere göre cerrahi sınırların daha iyi bir göstergesidir[15].

MpMRI'de prostat lezyonları tespit edildikten sonra yapılacak olan lezyon karakterizasyonu, uygun hastalık yönetim seçeneklerinin seçilmesi için önemlidir. MpMRI'de doğru prostat lezyon sınıflandırması, düşük dereceli tümörleri olan erkeklerde biyopsi yapılmasını engelleyebilir, biyopsi örneklem alanlarının sayısını azaltabilir ve aşırı tanı ve yanlış negatif biyopsi oranını azaltabilir[19]. Gereksiz biyopsilerde azalma hematüri, alt üriner sistem semptomları ve geçici erektil disfonksiyon gibi potansiyel TRUS biyopsi komplikasyonlarından korunmak için önemlidir. Ek olarak, elde edilen biyopsi örneklerinin sayısı rektal kanama, hematospermi, kanama komplikasyonları dahil olmak üzere artan komplikasyon riskleri ve akut idrar retansiyonu ile ilişkilidir[20].

Prostatın hem anatomisini hem de fonksiyonel kabiliyetini görmenin avantajları, mpMRI'ı birçok uygulamada çekici bir görüntüleme tekniği haline getirmiştir. Klinik olarak doğru bir şekilde ilgili kanseri tanımlayabilir.T2W, DWI ve DCE kombinasyonu, PCa'yı saptamada yüksek özgüllüğe, duyarlılığa ve negatif prediktif değere sahiptir[21-23]. Her üç fonksiyonel dizinin kullanımının da PCa için %98'lik pozitif prediktif değere sahiptir[24]. PCa teşhisine ek olarak, fonksiyonel sekanslar tümör davranışını tahmin etmeye yardımcı olduğundan, mpMRI has-

talığın yönetiminde de kullanılır. Prostat mpMRI aktif izlem, tümör lokalizasyonu, evreleme, tedavi planlaması ve nüksün izlenmesi için kullanılmıştır[25,26].

MpMRI güçlü bir görüntüleme yöntemi olsa da sınırlamaları vardır. Uygulayanlar arasında görüntü elde etme teknikleri ve protokollerindeki farklılıklar, görüntüleme kalitesinde heterojenliğe ve görüntüleri karşılaştırmayı zorlaştırır[27]. Ek olarak, mpMRI'ları okumak için öğrenme eğrisi diktir ve gözlemciler arası değişkenlik mevcuttur[28-30]. Radyologların okuma deneyimi prostat mpMRI görüntülerinin faydasını etkiler. Prostat bezini tanımlamak zordur ve çeşitli iyi huylu ve kötü huylu süreçler PCa'yı taklit edebilir[31].Transiyonel zonda PCa'nın saptanması için hassasiyet, BPH ortamında bu bölgenin heterojen doğası ile sınırlıdır, bu da artmış hücresellik sergileyebilir ve ayrımı daha da karmaşık hale getirebilir. Ayrıca, vücut akışkanlığı, önceki prosedürler ve geleneksel olmayan anatomi gibi hastayla ilgili faktörler de görüntülemeyi etkileyebilir. Rektal kaynaklı alan inhomojenitesi gibi artefaktlar, rektal gaz ve metal implantlar, prostat mpMRI'sinin yorumlanmasını ve raporlanmasını önemli ölçüde engelleyebilir. Son olarak, mpMRI'de tedavi sonrası değişiklikler ile tedaviyi takiben lokal nüks arasında ayırım yapmak zor olabilir.

Yapay zeka(AI), prostat lezyonu karakterizasyonu ve lezyon hacmi kantifikasyonu tespitini iyileştirmek için umut verici bir araçtır. AI, mpMRI görüntülerini sistematik olarak değerlendirebilir [32]. Yapay zekanın bir dalı olan makine öğrenimi(ML) ve alt disiplini olan derin öğrenme(DL), büyük miktarda veriyi yorumlama yetenekleri nedeniyle tıbbi görüntülemede kullanım alanı bulan, dikkat çekici tekniklerdir[33]. ML'yi prostat mpMRI verilerine uygulayarak, görüntülemeye dayalı klinik kararlar geliştirilebilir. Prostat mpMRI için ML uygulamaları; prostat organ segmentasyonu, lezyon tespiti ve segmentasyonu, lezyon karakterizasyonunda kullanılmaktadır.

Yapay Zeka(AI) Kavramları: Makine Öğrenimi(ML) ve Derin Öğrenme(DL)

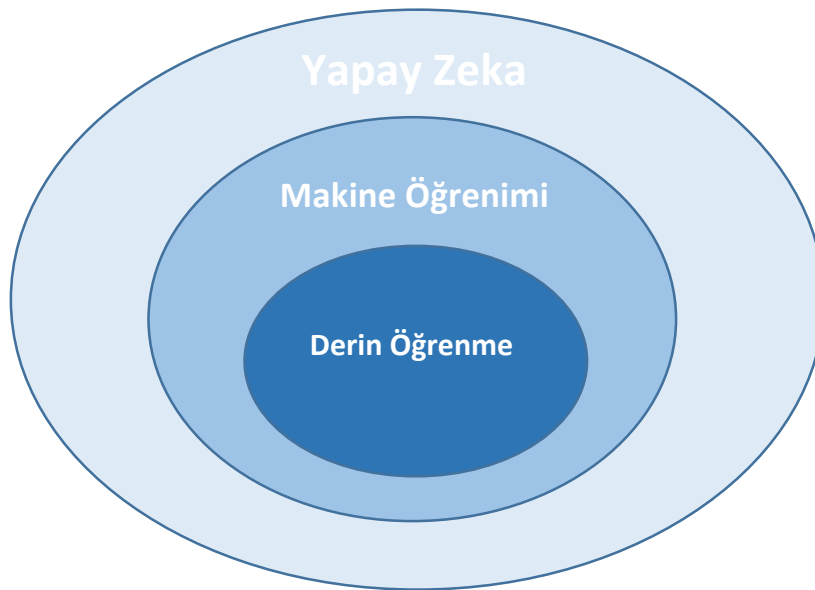
AI, ML ve DL terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılsa da, her terimin kendine özgü bir tanımı vardır. AI, hem ML'yi hem de DL'yi kapsayan geniş, şemsiye terimdir ve DL, ML'nin bir alt kümesidir (Şekil 1). AI ön bilgi, deneyim, hedef ve gözlemlerin girdilerini kabul eden ve ardından bir eylemi uygulayan bir çıktı yaratmak için herhangi bir araç yeteneğidir. Bu tanım, termostat gibi basit bir araçtan kendi kendini süren bir arabaya çok çeşitli araçları kapsar. Yapay zeka araştırmaları genellikle bilgisayar biliminin alanına girer çünkü yapay zeka araçları uygun çıktılar oluşturmak için birçok hesaplama yapar[34].

AI tipik olarak sabit, kurallara dayalı bir hesaplama yöntemini gerektirirken, ML veriler girdi ve eğitim olduğu için hesaplama yöntemlerini dinamik olarak geliştirir. Geleneksel programlamada, bir bilgisayar girdi olarak verileri ve bir programı alır ve çıktıyı bire bir şekilde üretir. Sonuçlardaki tüm iyileştirmeler, program kurallarındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. ML'de, bir bilgisayar girdi olarak verileri ve etiketleri alır ve ardından çıktıları iyileştirmek için bir program oluşturarak öğrenir. Tahminler

olarak da bilinen kendi çıktılarını önceden tanımlanmış ve bir etiketle ilişkilendirilmiş verilerle karşılaştırarak zamanla, makine öğrenimi algoritması, kendi çıktısını bir etiketle eşleştirebilen bir program oluşturma yeteneğini geliştirecektir. Programın etkinliği, büyük ölçüde ML algoritmasının girdi olarak aldığı verilerin kalitesine ve boyutuna bağlıdır.

Bir ML algoritmasına girilebilecek veri türleri, sayısallaştırılmış el yazısını, belgelerden gelen metinleri, DNA dizilerini, yüz görüntülerini ve daha fazlasını içerecek şekilde çok çeşitlidir. Bir ML algoritması bu verileri eğitmek ve tahminlerde bulunma işlemini yapabilir. En yaygın ML uygulamalarından ikisi sınıflandırma ve regresyondur[35]. Sınıflandırmada, ML verileri alır ve ardından verilerdeki her bir öge için bir kategoriye karar verir. Örneğin, makine öğrenimi görüntülere bakabilir ve görüntünün insan mı, ağaç mı, araba mı olduğuna karar verebilir. Regresyonda, ML verileri alır ve ardından verilerdeki her öge için sayısal bir değer tahmin eder. Örnekler, yarının ortam sıcaklığını veya bir hisse senedini fiyatını tahmin etmeyi içerir.

Makine öğrenimi disiplini içinde, DL, büyük veri ve daha hızlı donanım yükselişyle gelişti [33]. Geleneksel ML'de algoritma, eğitim başlamadan önce



Şekil 1. Yapay zeka, makine öğrenimi ve derin öğrenme arasındaki ilişki. AI, hem ML'yi hem de DL'yi kapsayan geniş, şemsiye terimdir

verilerden çıkaracağı özelliklere sahiptir [35]. Bu özellikler sabittir ve yerleşik kurallara dayanır. Örneğin, algoritma bir yüzü tanımaya çalışırken gözleri arayabilir veya bir uçağı tanımlarken kanatları arayabilir. Buna karşılık, bir DL algoritması eğitimden önce özellik seçimi gerektirmez. DL sadece girdi alır ve eğitim sırasında göze çarpan özelliklerini öğrenir. DL mimarisi, beynin nöron ağına benzeyen birçok katmanlı katmandan oluştuğu için de dikkate değerdir. Bu katmanlar, DL'nin giderek daha küçük boyuttaki girdi verilerinden özellikleri çıkarmasını ve artan özellik karmaşıklığına izin vermesini sağlar[36]. Çeşitli DL mimarileri mevcut olmasına rağmen, konvolüsyonel (evrimleşebilen) sinir ağlarının (CNN) tıbbi görüntüleme için çok uygun olduğu düşünülmektedir. Bu tekniklerin genel amacı, makinenin görüntüleri değerlendirmek ve sınıflandırmak için özellikleri otomatik olarak belirlemesini ve optimize etmesini sağlamaktır.

Makine öğrenimi algoritmalarını kullanan tıbbi görüntüleme çalışmaları sıklıkla üç veri kümesi türüyle tasarlanır: eğitim, doğrulama ve test[37]. Çalışma, istenen çıktıyı üreten bir algoritma geliştirmek için ilk olarak eğitim verilerini girdi olarak kullanacak. Bu eğitim süresi boyunca, algoritma kendini değiştirmek için doğru geri bildirim sağlamak için sürekli olarak doğrulama verilerini kullanır. Algoritma tamamlandıktan sonra geliştirme, nihai performans daha sonra test verileriyle değerlendirilir. Algoritma eğitimi sırasında test verileri kullanılmadığı için performansı değerlendirmek için objektif bir yöntemdir.

Multiparametrik Prostat MRG Yapay Zeka Uygulamaları

Prostat Organı: Segmentasyon ve Hacim Tahmini

Prostat segmentasyonu ve hacim yaklaşımı PCa ve BPH yönetimini büyük ölçüde iyileştirebilse de, mevcut teknikler sınırlıdır. Şu anda, prostat segmentasyonu manuel veya yarı otomatik bir şekilde

gerçekleştirilir ve gözlemciler arası değişkenlik ile sınırlıdır[38]. Rash ve ark.[39], tarafından yapılan bir araştırmaya göre, üç radyasyon onkoloğu arasındaki ortalama prostat organ hacmi 0.95 ile 1.08 arasında değişiyordu. Şu anda, prostat hacmi en sık olarak TRUS sırasında bir elipsoidin hesaplanması tahmini[40] kullanılarak veya bir prostat muayenesi sırasında manuel tahmin edilmektedir. TRUS ile bu hacim yaklaşımı yaygın olarak kullanılmasına rağmen, gözlemciler arasında önemli farklılıklara sahiptir ve mpMRI görüntüleri ile elde edilen yaklaşım kadar doğru değildir [41,42].

Otomatik, doğru bir prostat segmentasyonu ve hacim yaklaşımı aracına olan bu ihtiyacı karşılamak için çeşitli gruplar tarafından ML yöntemleri uygulanmıştır. Bir ML tekniği, bulanık c-ortalama kümeleme, verileri denetimsiz öğrenme yoluyla gruplara ayırır ve Rundo ile diğerleri tarafından kullanılmıştır. [43] Prostatı T1-ağırlıklı ve T2-ağırlıklı mpMRI görüntülerinde segmentlere ayırmak için. Rundo et al. 21 hastayı 0.91 ortalama Dice puanı verecek şekilde değerlendirdi [43]. Dice skoru, iki görüntü arasındaki uzamsal kesişimi değerlendirmek için standart bir istatistiktir ve 0 (üst üste binme yok) ile 1 (mükemmel örtüşme) arasında değişir [44]. Bu nedenle, 0.91'lik bir dice skoru, tekniğin prostat hacmini yüksek bir hassasiyetle segmentlere ayırabildiğini ve tahmin edebildiğini gösterir.

Biyomedikal görüntüler için benzersiz bir şekilde tasarlanmış bir DL ağı olan U-Net de tam prostat segmentasyonu için önerilmiştir[45]. U-Net, bir görüntüyü sıkıştırır, bu daralmalar sırasında özellikler türetir ve görüntüdeki her pikseli sınıflandıran bir algoritmadır[45]. Üç çalışmada prostat segmentasyonu için U-Net kullanılmış ve 0.89'luk 0.93 ve 0.89'luk Dice skorları elde edilmiştir. [46–48]. Bu üç grup, U-Net'in 81 ila 163 hasta arasındaki veri seti boyutlarıyla prostatı etkili bir şekilde segmentlere ayırabildiğini gösterdi. Karşılaştırılabilir ağ mimarilerine sahip çok sayıda çalışmadaki yüksek Dice puanları, tamamen otomatik prostat segmentasyonu ve hacim yaklaşımına yönelik önemli ilerleme olduğunu göstermektedir.

Prostat Lezyonu: Tespit, Segmentasyon ve Hacim Tahmini

Her ne kadar Prostat lezyonu tespiti, segmentasyonu ve hacim yaklaşımı PCa yönetimine fayda sağlayabilse de, bu süreçleri otomatikleştirebilecek etkili bir araç oluşturulmamıştır. Prostat lezyonu tespiti için uydu küçük lezyonları tespit etmek zor olabilir [49]. Steenbergen ve ark. [49], her biri bir radyolog ve bir radyasyon onkoloğundan meydana gelen altı farklı ekip, 20 hastada bulunan 69 uydu lezyondan 66'sını gözden kaçırdılar. Prostat lezyonunun saptanmasına ek olarak, iyi huylu bezler ve stromadan oluşan seyrek tümörlerin ana hatlarını belirlemek zor olduğundan segmentasyon zordur [50]. Birden fazla ensititü yapmış olduğu lezyon segmentasyonları karşılaştırıldığında, lezyon konturlarında önemli farklılıklar izlenmektedir[51]. Kesin olmayan segmentasyonun bir sonucu olarak, prostat lezyonlarının hacim tahmini de zordur ve sıklıkla histopatolojik hacim olduğundan düşük ölçülür[50]. İyileştirilmiş lezyon ölçümlerine olan bu ihtiyaç, mpMRI görüntülerinde bu özellikleri tanımlamayı öğrenebilen ML algoritmaları kullanılarak karşılanabilir.

Prostat lezyonu tespiti ve potansiyel maligniteleleri belirlemek için ML yaklaşımları kullanılmıştır. Lay et al. [52] prostat lezyonu tespiti için rastgele bir ormana dayalı prostat bilgisayar destekli tanı (CAD) kullandı. Bu çalışmanın veri seti, toplam 287 iyi huylu lezyon ve Gleason skoru 6 veya daha yüksek olan 123 lezyon için üç sekansta (T2 ağırlıklı, ADC ve DWI) 224 hasta ile çalışma yapılmıştır [52]. Gleason skorlama sistemi, 1 veya 2 düşük dereceli ve 5 yüksek dereceli olmak üzere kanserli hücrelerin yapısal modele bağlı olarak 1 ile 5 arasında bir ölçekte PCa derecelerini tanımlar. Bir biyopsideki en belirgin ve ikinci en belirgin paternlerin birleştirilmiş dereceleri, nihai puan olarak kullanır. 6 veya daha yüksek bir Gleason skoru malign potansiyele sahiptir [53]. Lay ve arkadaşlarının rastgele ormanı teknik, eğrinin altında kalan alan (AUC) skoru 0.93 [52] verdi; AUC, ikili

sınıflandırma için bir ölçümdür ve 0 ile 1 arasında değişir. Bu çalışma ML modelinin yüksek doğrulukta lezyonları algılayabildiğini göstermektedir.

DL teknikleri ayrıca prostat lezyonu tespitine de uygulanmıştır. Xu et al. [54], T2 ağırlıklı ADC ve DWI görüntüleri lezyonları bulmak için ResNet[55] adlı geniş katmanlara sahip bir tür sinir ağı uygulamıştır. Çalışma The Cancer Imaging Archive veri portalından alınan görüntüleri kullanılarak yapıldı ve 346 hastayı içeriyordu. 0.97'lik bir AUC'ye ulaşılar [54]. Tsehay et al. [56] ayrıca her katman için ayrı bir kayıp işlevi kullanan 5 katmanlı bir CNN mimarisi ile DL algoritması kullandı. CNN, 39 iyi huylu ve Gleason 6 veya daha yüksek olan 86 lezyondan oluşan bir veri setinde eğitilmiş ve doğrulanmıştır [56]. Tsehay'ın grubu, prostat lezyonu tespitinin yüksek doğruluğunu gösteren 0.90'lık etkileyici bir AUC'ye ulaştı [56].

Prostat lezyonu tespiti ML uygulanmış olsa da, otomatik prostat lezyonu segmentasyonu ve hacim yaklaşımı büyük ölçüde çözümsüz kalmıştır. Standardizasyon olmamasına rağmen, prostat lezyonu segmentasyonuna yönelik üç çalışma yapılmıştır. Liu ve ark. [57], 11 hasta ile 0.62'lik bir Dice puanı elde etmek için bulanık Markov rastgele alanlarını kullandı. Diğer iki grup, Kohl ve ark. [58] ve Dai et al. [59], sırasıyla hem DL algoritmalarını hem de U-Net ve Mask R-CNN'yi kullandı. Kohl's grubu, 152 hastadan oluşan bir veri seti kullandı ve advers bir ağ ile birlikte U-Net'i uyguladı. Mimarileri, prostat lezyonu segmentasyonu için 0,41'lik bir ortalama Dice skoru ile sonuçlanmıştır [58]. Dai'nin grubu, oldukça uzmanlaşmış bir DL algoritması olan Mask R-CNN kullandı ve 63 hastada prostat lezyonu için çalışması 0,46'lık Dice skoru elde etmiştir[59]. Bu çalışmaların daha düşük Dice puanları, mevcut tekniklerin sınırlı hassasiyete sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar, prostat lezyonu segmentasyonu ve hacim tahmininin zorlu olmaya devam ettiğini göstermektedir. Daha tek tip etiketlemeye sahip daha büyük bir veri seti, bu görevlere yönelik daha fazla ML modelinin geliştirilmesine izin verecektir

Prostat Lezyonu: Karakterizasyon

Prostat lezyonları 2013'ten beri mpMRI ile giderek daha fazla görüntüleniyor olsa da, farklı radyologlar ve ensititüler arasında sınıflandırmadaki değişkenlik onların karakterizasyonunu engellemiştir. Daha iyi standardizasyon sağlamak için, 2015 yılında yayınlanan güncellenmiş bir PI-RADS v2 sürümü ve 2019'da yayınlanan en yeni PI-RADS v2.1 sürümü ile 2012 yılında PI-RADS puanlama sistemi oluşturulmuştur [60-62]. Çok sayıda yapılan çalışmalar PI-RADS, PI-RADS v2 ve PI-RADS v2.1'in klinik faydasını açıklamaya çalıştı. Daha geniş kabulünün önündeki zorluklar arasında okuyucular arası anlaşma, radyolog deneyimi ve görüntülerin yorumlanma süresi yer alır [4,27,63]. Daha tutarlı lezyon karakterizasyonu ihtiyacı, ML'yi doğru ve hızlı sınıflandırma için çekici bir yöntem haline getirir.

ML algoritmaları, PI-RADS puanlama sistemini güçlendirebilir ve lezyonları bağımsız olarak sınıflandırabilir. PI-RADS ile ilgili olarak, Litjens ve ark. [63], malignite şüphesi ölçeğinde prostat lezyonlarını karakterize etmek için rastgele bir orman uygulayan CAD sistemi oluşturdu. 130 hastadan oluşan bir veri setinde ML tarafından oluşturulan skorlar ile radyolog tarafından sağlanan PI-RADS skorlarını birleştirdikten sonra, genel AUC, ML tarafından oluşturulan skordan veya PI-RADS skorlarından daha büyüktü [63]. Benzer şekilde, Wang, J. ve ark. [64], veri setlerinde 54 hastayı kullanan bir destek vektör makinesi (SVM) algoritmasının radyologların PI-RADS performansını geliştirdiği sonucuna varmıştır. Song ve ark. [65] radyologlar tarafından atanan PI-RADS puanlarını iyileştirmek için bir araç olarak derin bir CNN olan VGG-Net'e dayalı bir DL algoritması kullanmayı seçti. Song'un grubu 195 hastadan veri topladı ve ayrıca radyologların kararları VGG-Net ile birleştirildiğinde AUC'lerinin arttığını gözlemledi [65].

SONUÇ

Prostat mpMRI'sinde AI uygulamaları, MR görüntülerinin daha etkili ve verimli yorumlanması için

umut verici araçlardır. Saf görüntü yorumunda, ML prostat organ segmentasyonu ve hacim tahmininde kayda değer ilerleme göstermiştir. Prostat lezyonları için daha iyi seçilmiş veriler elde edildikçe, ML muhtemelen hacim tahmin karakterizasyon ve lezyon tespitinde daha başarılı olacaktır. ML geliştikçe, görüntü yorumlamadaki basit görevlerin birçoğunu gerçekleştirerek radyologların iş akışını tartışmasız bir şekilde değiştirecektir. Ancak ML, karmaşık klinik problemlerin çözümünde kritik olan radyologların rolünün yerini almayacaktır [67]. AI, radyologlar tarafından verilen kararları geliştirmeye hazırdır. AI, radyolog ihtiyacını ortadan kaldırmak yerine, radyologların hastalarına daha iyi bakmalarını sağlayacaktır.

ML'nin PCa'ya potansiyel uygulamaları, hacim tahmini, lezyon tespiti ve lezyon karakterizasyonunu ilersindedir. Prostat lezyonu sınıflandırmasındaki daha ileri gelişmeler, daha pratik bir sonuca yol açabilir. Klinik kullanımda tümör derecesi tahmini için eğitilmiş ML algoritmaları kullanılabilir. ML, yalnızca görüntülerden elde edilen verileri analiz etmenin yanı sıra, demografik ve biyokimyasal verileri birleştirerek PCa'nın klinik yönetimini artırabilir. ML, klinisyenlerin biyopsi ihtiyacı, ilaç dozu ve kanser nüksü konusunda daha emin kararlar vermelerini sağlayabilir. PCa teşhisi için yapılan biyopsiler, bir ML aracıyla gereksiz hale getirilebilir. Hu ve ark. [68] ve Chen ve ark. [69] biyopsi tahmini için yaş, dijital rektal muayene bulguları, PSA ve prostat hacmi gibi verileri kullandı. Bu çalışmalar doğru PCa tanıları koydu ve ML'nin biyopsi ihtiyacını ortadan kaldırma potansiyelini gösterdi. Taniya ek olarak, ML, PCa yönetiminde PCa ilaç dozunu etkileyebilir. Radyasyon tedavisi, sıklıkla operatöre bağlı olan doğru dozlamayı gerektirir [67]. ML, operatör bağımlılığını en aza indirerek daha hassas dozlamaya yol açan daha iyi standardizasyon sunabilir. Nicola et al. [70], diğer hastalardan alınan görüntüleri ve önceki tedavi planlarını analiz ederek prostat brakiterapi dozunu tahmin etmek için ML kullandı. Bu çalışma göstermiştir ki, ML uygulama brakiterapistlerle karşılaştırılabilir bir uygulama olup geleneksel

bir ML algoritması yerine bir DL kullanılarak daha başarılı sonuçlar elde edebilme potansiyeli mevcuttur. Tanı ve dozlaşma ile birlikte, ML kanseri tahmin etmek için de kullanılabilir. Wong ve ark. [71] prostatektomi sonrası nüksü öngörmek için Gleason skoru, PSA, seminal vezikal invazyon ve cerrahi sınırlar gibi verileri topladı. Bu çalışmaların doğruluğu, daha iyi rekürrens tahmini için postoperatif görüntüleme verileri eklenerek artırılabilir.

Benzer şekilde, makine öğreniminin farklı alanlardaki karmaşık veri kümelerini değerlendirme yeteneği, bu tekniğin ortaya çıkan analiz veya tümör genetiği biyobelirteçleri ile mpMRI gibi gelişmiş görüntülemenin köprülenmesini kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. Böylece ML, radyogenomiklerin temellerini oluşturabilir. Daha büyük veri kümeleri ve daha karmaşık matematiksel teknikler tarafından etkinleştirilen ML, bir hastanın prostat mpMRI görüntülerini alan ve daha sonra bir dizi istenen özelliği betimleyen ve bir dizi patoloji için olasılık ölçümleri veren tamamen otomatik araçlar oluşturmaya ilerleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017, 67, 7–30.
2. Hugosson, J.; Carlsson, S. Overdetection in screening for prostate cancer. *Curr. Opin. Urol.* 2014, 24, 256–263.
3. Schröder, F.H.; Hugosson, J.; Roobol, M.J.; Tammela, T.L.; Ciatto, S.; Nelen, V.; Kwiatkowski, M.; Lujan, M.; Lilja, H.; Zappa, M.; et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med.* 2009, 360, 1320–1328.
4. Oberlin, D.T.; Casalino, D.D.; Miller, F.H.; Meeks, J.J. Dramatic increase in the utilization of Multiparametric magnetic resonance imaging for detection and management of prostate cancer. *Abdom. Radiol. (Ny)* 2017, 42, 1255–1258.
5. Monni, F.; Fontanella, P.; Grasso, A.; Wiklund, P.; Ou, Y.C.; Randazzo, M.; Rocco, B.; Montanari, E.; Bianchi, G. Magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management: A systematic review. *Minerva. Urol. Nefrol.* 2017, 69, 567–578.
6. Sparks, R.; Bloch, B.N.; Feleppa, E.; Barratt, D.; Madabhushi, A. Fully automated prostate magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound fusion via a probabilistic registration metric. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* 2013, 8671.
7. Tay, K.J.; Gupta, R.T.; Rastinehad, A.R.; Tsivian, E.; Freedland, S.J.; Moul, J.W.; Polascik, T.J. Navigating MRI-TRUS fusion bi-

opsy: Optimizing the process and avoiding technical pitfalls. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2016, 16, 303–311.

8. Denis, L.J.; Murphy, G.P.; Schroder, F.H. Report of the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer. *Cancer* 1995, 75, 1187–1207.
9. Edwards, B.K.; Ward, E.; Kohler, B.A.; Ehemann, C.; Zauber, A.G.; Anderson, R.N.; Jemal, A.; Schymura, M.J.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Seeff, L.C.; et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010, 116, 544–573.
10. Etzioni, R.; Tsodikov, A.; Mariotto, A.; Szabo, A.; Falcon, S.; Wegelin, J.; DiTommaso, D.; Karnofski, K.; Gulati, R.; Penson, D.F.; et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control.* 2008, 19, 175–181.
11. Lahdensuo, K.; Erickson, A.; Saarinen, I.; Seikkula, H.; Lundin, J.; Lundin, M.; Nordling, S.; Bützow, A.; Vasarainen, H.; Bostrom, P.J.; et al. Loss of PTEN expression in ERG-negative prostate cancer predicts secondary therapies and leads to shorter disease-specific survival time after radical prostatectomy. *Mod. Pathol.* 2016, 29, 1565–1574.
12. Lips, I.M.; van der Heide, U.A.; Haustermans, K.; van Lin, E.N.; Pos, F.; Franken, S.P.; Kotte, A.N.; van Gils, C.H.; van Vulpen, M. Single blind randomized phase III trial to investigate the benefit of a focal lesion ablative microboost in prostate cancer (FLAME-trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2011, 12, 255.
13. Njeh, C. Tumor delineation: The weakest link in the search for accuracy in radiotherapy. *J. Med. Phys./Assoc. Med. Phys. India* 2008, 33, 136.
14. Cellini, N.; Morganti, A.G.; Mattiucci, G.C.; Valentini, V.; Leone, M.; Luzzi, S.; Manfredi, R.; Dinapoli, N.; Digesu, C.; Smaniotto, D. Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: Implications for conformal therapy planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002, 53, 595–599.
15. Chun, F.K.-H.; Briganti, A.; Jeldres, C.; Gallina, A.; Erbersdobler, A.; Schlomm, T.; Walz, J.; Eichelberg, C.; Salomon, G.; Hase, A. Tumour volume and high grade tumour volume are the best predictors of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur. J. Cancer* 2007, 43, 536–543.
16. Chung, B.I.; Tarin, T.V.; Ferrari, M.; Brooks, J.D. Comparison of prostate cancer tumor volume and percent cancer in prediction of biochemical recurrence and cancer specific survival. *Urol. Oncol.* 2011, 29, 314–318.
17. Nelson, B.A.; Shappell, S.B.; Chang, S.S.; Wells, N.; Farnham, S.B.; Smith, J.A., Jr.; Cookson, M.S. Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2006, 97, 1169–1172.
18. Fukuhara, H.; Kume, H.; Suzuki, M.; Fujimura, T.; Enomoto, Y.; Nishimatsu, H.; Ishikawa, A.; Homma, Y. Maximum tumor diameter: A simple independent predictor for biochemical

- recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010, 13, 244.
19. Bjurlin, M.A.; Taneja, S.S. Standards for prostate biopsy. *Curr. Opin. Urol.* 2014, 24, 155–161.
 20. Borghesi, M.; Ahmed, H.; Nam, R.; Schaeffer, E.; Schiavina, R.; Taneja, S.; Weidner, W.; Loeb, S. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur. Urol.* 2017, 71, 353–365.
 21. De Rooij, M.; Hamoen, E.H.; Futterer, J.J.; Barentsz, J.O.; Roovers, M.M. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: A meta-analysis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2014, 202, 343–351.
 22. Fütterer, J.J.; Briganti, A.; De Visschere, P.; Emberton, M.; Giannarini, G.; Kirkham, A.; Taneja, S.S.; Thoeny, H.; Villeirs, G.; Villers, A. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur. Urol.* 2015, 68, 1045–1053.
 23. Daun, M.; Fardin, S.; Ushinsky, A.; Batra, S.; Nguyentat, M.; Lee, T.; Uchio, E.; Lall, C.; Houshyar, R. PI-RADS version 2 is an excellent screening tool for clinically significant prostate cancer as designated by the validated international society of urological pathology criteria: A retrospective analysis. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2019.
 24. Turkbey, B.; Mani, H.; Shah, V.; Rastinehad, A.R.; Bernardo, M.; Pohida, T.; Pang, Y.; Daar, D.; Benjamin, C.; McKinney, Y.L.; et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: Histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J. Urol.* 2011, 186, 1818–1824.
 25. Johnson, L.M.; Turkbey, B.; Figg, W.D.; Choyke, P.L. Multiparametric MRI in prostate cancer management. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014, 11, 346–353.
 26. Stabile, A.; Giganti, F.; Rosenkrantz, A.B.; Taneja, S.S.; Villeirs, G.; Gill, I.S.; Allen, C.; Emberton, M.; Moore, C.M.; Kasivisvanathan, V. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: Current status and future directions. *Nat. Rev. Urol.* 2020, 17, 41–61.
 27. Leake, J.L.; Hardman, R.; Ojili, V.; Thompson, I.; Shanbhogue, A.; Hernandez, J.; Barentsz, J. Prostate MRI: Access to and current practice of prostate MRI in the United States. *J. Am. Coll. Radiol.* 2014, 11, 156–160.
 28. Latchamsetty, K.C.; Borden, L.S., Jr.; Porter, C.R.; Lacrampe, M.; Vaughan, M.; Lin, E.; Conti, N.; Wright, J.L.; Corman, J.M. Experience improves staging accuracy of endorectal magnetic resonance imaging in prostate cancer: What is the learning curve? *Can. J. Urol.* 2007, 14, 3429–3434.
 29. Gaziev, G.; Wadhwa, K.; Barrett, T.; Koo, B.C.; Gallagher, F.A.; Serrao, E.; Frey, J.; Seidenader, J.; Carmona, L.; Warren, A.; et al. Defining the learning curve for multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate using MRI-transrectal ultrasonography (TRUS) fusion-guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. *BJU Int.* 2016, 117, 80–86. [CrossRef]
 30. Rosenkrantz, A.B.; Babb, J.S.; Taneja, S.S.; Ream, J.M. Proposed adjustments to PI-RADS Version 2 decision rules: Impact on prostate cancer detection. *Radiology* 2017, 283, 119–129. [CrossRef]
 31. De Visschere, P.J.; Vral, A.; Perletti, G.; Pattyn, E.; Praet, M.; Magri, V.; Villeirs, G.M. Multiparametric magnetic resonance imaging characteristics of normal, benign and malignant conditions in the prostate. *Eur. Radiol.* 2017, 27, 2095–2109. [CrossRef] [PubMed]
 32. Shaver, M.M.; Kohanteb, P.A.; Chiou, C.; Bardis, M.D.; Chantaduly, C.; Bota, D.; Filippi, C.G.; Weinberg, B.; Grinband, J.; Chow, D.S. Optimizing neuro-oncology imaging: A review of deep learning approaches for glioma imaging. *Cancers* 2019, 11, 829.
 33. Jordan, M.I.; Mitchell, T.M. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science* 2015, 349, 255–260.
 34. Poole, D.; Mackworth, A.; Goebel, R. *Computational Intelligence*; Oxford University Press: Oxford, UK, 1998; Volume 1.
 35. Goodfellow, I.; Bengio, Y.; Courville, A. *Deep Learning*; MIT Press: Cambridge, MA, USA, 2016.
 36. LeCun, Y.; Bengio, Y.; Hinton, G. Deep learning. *Nature* 2015, 521, 436.
 37. Ueda, D.; Shimazaki, A.; Miki, Y. Technical and clinical overview of deep learning in radiology. *Jpn. J. Radiol.* 2019, 37, 15–33.
 38. Ghose, S.; Oliver, A.; Martí, R.; Lladó, X.; Vilanova, J.C.; Freixenet, J.; Mitra, J.; Sidibé, D.; Meriaudeau, F. A survey of prostate segmentation methodologies in ultrasound, magnetic resonance and computed tomography images. *Comput. Methods Prog. Biomed.* 2012, 108, 262–287.
 39. Rasch, C.; Barillot, I.; Remeijer, P.; Touw, A.; van Herk, M.; Lebesque, J.V. Definition of the prostate in CT and MRI: A multi-observer study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999, 43, 57–66.
 40. Kachouie, N.N.; Fieguth, P.; Rahnamayan, S. An elliptical level set method for automatic TRUS prostate image segmentation. In *Proceedings of the 2006 IEEE International Symposium on Signal Processing and Information Technology*, Vancouver, BC, Canada, 27–30 August 2006; pp. 191–196.
 41. Ko, J.S.; Landis, P.; Carter, H.B.; Partin, A.W. Effect of intra-observer variation in prostate volume measurement on prostate-specific antigen density calculations among prostate cancer active surveillance participants. *BJU Int.* 2011, 108, 1739–1742.
 42. Dianat, S.S.; Ruiz, R.M.R.; Bonekamp, D.; Carter, H.B.; Macura, K.J. Prostate volumetric assessment by magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound: Impact of variation in calculated prostate-specific antigen density on patient eligibility for active surveillance program. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2013, 37, 589–595.
 43. Rundo, L.; Militello, C.; Russo, G.; Garufi, A.; Vitabile, S.; Gilaridi, M.C.; Mauri, G. Automated prostate gland segmentation based on an unsupervised fuzzy C-means clustering technique using multispectral T1w and T2w MR imaging. *Information* 2017, 8, 49.
 44. Zou, K.H.; Warfield, S.K.; Bharatha, A.; Tempany, C.M.; Kaus, M.R.; Haker, S.J.; Wells III, W.M.; Jolesz, F.A.; Kikinis, R. Statistical validation of image segmentation quality based on a

- spatial overlap index1: Scientific reports. Acad. Radiol. 2004, 11, 178–189.
45. Ronneberger, O.; Fischer, P.; Brox, T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In Proceedings of the 2015 International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Munich, Germany, 5–9 October 2015; pp. 234–241.
 46. Clark, T.; Wong, A.; Haider, M.A.; Khalvati, F. Fully Deep Convolutional Neural Networks for Segmentation of the Prostate Gland in Diffusion-Weighted MR Images; Springer: Cham, Switzerland, 2017; pp. 97–104.
 47. Zhu, Y.; Wei, R.; Gao, G.; Ding, L.; Zhang, X.; Wang, X.; Zhang, J. Fully automatic segmentation on prostate MR images based on cascaded fully convolution network. *J. Magn. Reson. Imaging* 2018, 49, 1149–1156. [CrossRef]
 48. Zhu, Q.; Du, B.; Turkbey, B.; Choyke, P.L.; Yan, P. Deeply-supervised CNN for prostate segmentation. In Proceedings of the 2017 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN), Anchorage, AK, USA, 14–19 May 2017; pp. 178–184. *Cancers* 2020, 12, 1204 16 of 17
 49. Steenbergen, P.; Haustermans, K.; Lerut, E.; Oyen, R.; De Wever, L.; Van den Bergh, L.; Kerkmeijer, L.G.; Pameijer, F.A.; Veldhuis, W.B.; Pos, F.J. Prostate tumor delineation using multiparametric magnetic resonance imaging: Inter-observer variability and pathology validation. *Radiother. Oncol.* 2015, 115, 186–190. *Cancers* 2020, 12, 1204 13 of 17
 50. Le Nobin, J.; Orczyk, C.; Deng, F.M.; Melamed, J.; Rusinek, H.; Taneja, S.S.; Rosenkrantz, A.B. Prostate tumour volumes: Evaluation of the agreement between magnetic resonance imaging and histology using novel co-registration software. *BJU Int.* 2014, 114, E105–E112.
 51. Van Schie, M.A.; Dinh, C.V.; van Houdt, P.J.; Pos, F.J.; Heijmink, S.W.; Kerkmeijer, L.G.; Kotte, A.N.; Oyen, R.; Haustermans, K.; van der Heide, U.A. Contouring of prostate tumors on multiparametric MRI: Evaluation of clinical delineations in a multicenter radiotherapy trial. *Radiother. Oncol.* 2018, 128, 321–326.
 52. Lay, N.; Tsehay, Y.; Greer, M.D.; Turkbey, B.; Kwak, J.T.; Choyke, P.L.; Pinto, P.; Wood, B.J.; Summers, R.M. Detection of prostate cancer in multiparametric MRI using random forest with instance weighting. *J. Med. Imaging (Bellingham)* 2017, 4, 024506.
 53. Epstein, J.I.; Zelefsky, M.J.; Sjoberg, D.D.; Nelson, J.B.; Egevad, L.; Magi-Galluzzi, C.; Vickers, A.J.; Parwani, A.V.; Reuter, V.E.; Fine, S.W. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason score. *Eur. Urol.* 2016, 69, 428–435.
 54. Xu, H.; Baxter, J.S.; Akin, O.; Cantor-Rivera, D. Prostate cancer detection using residual networks. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 2019, 14, 1647–1650.
 55. He, K.; Zhang, X.; Ren, S.; Sun, J. Deep residual learning for image recognition. In Proceedings of the 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, Las Vegas, NV, USA, 26 June–1 July 2016; pp. 770–778.
 56. Tsehay, Y.K.; Lay, N.S.; Roth, H.R.; Wang, X.; Kwak, J.T.; Turkbey, B.I.; Pinto, P.A.; Wood, B.J.; Summers, R.M. Convolutional neural network based deep-learning architecture for prostate cancer detection on multiparametric magnetic resonance images. In *Medical Imaging 2017: Computer-Aided Diagnosis*; SPIE: Bellingham, WA, USA, 2017; p. 1013405.
 57. Liu, X.; Langer, D.L.; Haider, M.A.; Yang, Y.; Wernick, M.N.; Yetik, I.S. Prostate cancer segmentation with simultaneous estimation of Markov random field parameters and class. *IEEE Trans. Med. Imaging* 2009, 28, 906–915.
 58. Kohl, S.; Bonekamp, D.; Schlemmer, H.-P.; Yaqubi, K.; Hohenfellner, M.; Hadaschik, B.; Radtke, J.-P.; Maier-Hein, K. Adversarial networks for the detection of aggressive prostate cancer. *ArXiv* 2017, arXiv:1702.08014.
 59. Dai, Z.; Carver, E.; Liu, C.; Lee, J.; Feldman, A.; Zong, W.; Pantellic, M.; Elshaikh, M.; Wen, N. Segmentation of the Prostatic Gland and the Intraprostatic Lesions on Multiparametric MRI Using Mask-RCNN. *ArXiv* 2019, arXiv:1904.02575.
 60. Weinreb, J.C.; Barentsz, J.O.; Choyke, P.L.; Cornud, F.; Haider, M.A.; Macura, K.J.; Margolis, D.; Schnall, M.D.; Shtern, F.; Tempny, C.M.; et al. PI-RADS Prostate imaging—Reporting and data system: 2015, version 2. *Eur. Urol.* 2016, 69, 16–40.
 61. Turkbey, B.; Rosenkrantz, A.B.; Haider, M.A.; Padhani, A.R.; Villeirs, G.; Macura, K.J.; Tempny, C.M.; Choyke, P.L.; Cornud, F.; Margolis, D.J.; et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur. Urol.* 2019, 76, 340–351. *Cancers* 2020, 12, 1204 15 of 17
 62. Nguyentat, M.; Ushinsky, A.; Miranda-Aguirre, A.; Uchio, E.; Lall, C.; Shirkhoda, L.; Lee, T.; Green, C.; Houshyar, R. Validation of Prostate Imaging-Reporting and Data System Version 2: A Retrospective Analysis. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2018, 47, 404–409.
 63. Dickinson, L.; Ahmed, H.U.; Allen, C.; Barentsz, J.O.; Carey, B.; Futterer, J.J.; Heijmink, S.W.; Hoskin, P.; Kirkham, A.P.; Padhani, A.R. Scoring systems used for the interpretation and reporting of multiparametric MRI for prostate cancer detection, localization, and characterization: Could standardization lead to improved utilization of imaging within the diagnostic pathway? *J. Magn. Reson. Imaging* 2013, 37, 48–58.
 64. Litjens, G.J.; Barentsz, J.O.; Karssemeijer, N.; Huisman, H.J. Clinical evaluation of a computer-aided diagnosis system for determining cancer aggressiveness in prostate MRI. *Eur. Radiol.* 2015, 25, 3187–3199. *Cancers* 2020, 12, 1204 17 of 17
 65. Wang, J.; Wu, C.-J.; Bao, M.-L.; Zhang, J.; Wang, X.-N.; Zhang, Y.-D. Machine learning-based analysis of MR radiomics can help to improve the diagnostic performance of PI-RADS v2 in clinically relevant prostate cancer. *Eur. Radiol.* 2017, 27, 4082–4090.
 66. Song, Y.; Zhang, Y.D.; Yan, X.; Liu, H.; Zhou, M.; Hu, B.; Yang, G. Computer-aided diagnosis of prostate cancer using a deep convolutional neural network from multiparametric MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* 2018, 48, 1570–1577.
 67. European Society of Radiology. What the radiologist should know about artificial intelligence—An ESR white paper. *Insights Imaging* 2019, 10, 44.
 68. Hu, X.; Cammann, H.; Meyer, H.-A.; Miller, K.; Jung, K.; Stephan, C. Artificial neural networks and prostate cancer—Tools for diagnosis and management. *Nat. Rev. Urol.* 2013, 10, 174.

69. Chen, T.; Li, M.; Gu, Y.; Zhang, Y.; Yang, S.; Wei, C.; Wu, J.; Li, X.; Zhao, W.; Shen, J. Prostate cancer differentiation and aggressiveness: Assessment with a radiomic-based model vs. PI-RADS v2. *J. Magn. Reson. Imaging* 2019, 49, 875–884.
70. Nicolae, A.; Morton, G.; Chung, H.; Loblaw, A.; Jain, S.; Mitchell, D.; Lu, L.; Helou, J.; Al-Hanaqta, M.; Heath, E.; et al. Evaluation of a machine-learning algorithm for treatment planning in prostate low-dose-rate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017, 97, 822–829.
71. Wong, N.C.; Lam, C.; Patterson, L.; Shayegan, B. Use of machine learning to predict early biochemical recurrence after robot-assisted prostatectomy. *BJU Int.* 2019, 123, 51–57.

Prostat Kanseri Tanısında Yapay Zeka

Şahin Paşalı¹, Halil Başar²

¹Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD,

²SBÜ Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji ABD

Yapay zeka kavramı ilk olarak Alan Turing tarafından makinelerin düşünme yetisine sahip olup olmayacağı sorusu ile ortaya atılmıştır. Yapay zeka terimi ise ilk olarak 1956 yılında John McCarthy tarafından tanımlandığından beri hayatımızın içindedir[1]. Yaşanan teknolojik gelişmeler ve modern bilgisayarların gelişmesi ile evrimleşen yapay zeka sistemleri özellikle son 20 yıldır dünyamızı yeniden şekillendirmektedir. Günümüzde yapay zeka cep telefonları, sosyal medya kanalları, kişiselleştirilmiş reklamlar, yüz ve konuşma tanıma sistemleri, akıllı binalar, otonom araçlar gibi birçok alanda hayatımıza entegre olmuş durumdadır [2]. Yapay zeka teknolojinin entegre olduğu tıp alanlarında da kendisine kullanım alanı bulmuştur. Akciğer kanserinden sonra erkekler arasında en sık tanı konulan ikinci malignite olan prostat kanserinin tanısında, prognozunda ve tedavisinde birçok aşamada teknolojik platformdan yararlanılması bu alanlarda yapay zeka kullanımının önünün açmış ve son yıllarda ilgi odağı olmasını sağlamıştır. [2, 3]

YAPAY ZEKA KAVRAMLARI

Yapay zeka (AI-artificial intelligence), bir bilgisayarın çevredeki ortamı algılama ve belirli bir sonuca ulaşma amacı ile insan aklı ile aynı kararı verebilme yeteneğidir. [4]

Yapay zekanın alt konusu olan makine öğrenmesi (ML-machinelearning) ise bilgisayarın belirli bir görevi yerine getirmek için, modelin tüm kural ve parametrelerin tanımlanması için insanların yönlendirmesine ihtiyaç duymadan istatistiksel metodları kullanarak algoritmalar (problemi çözmek için tasarlanan yol) yaratabilmesidir [5]. ML etiketlenmesine göre denetimli öğrenme (supervised), denetimsiz öğrenme (unsupervised), pekiştirmeli öğrenme (reinforcement learning) olarak 3 gruba ayrılır. Görüntülerin kullanıldığı (örn. patolojide kanser tanısı koymak ve gleason gradeleme yapmak, ultrasonografi ve MRI ile şüpheli lezyonların tanınması) makine öğrenme modellerinde genellikle denetimli öğrenme sistemleri kullanılmaktadır[2, 6] (Şekil 1).

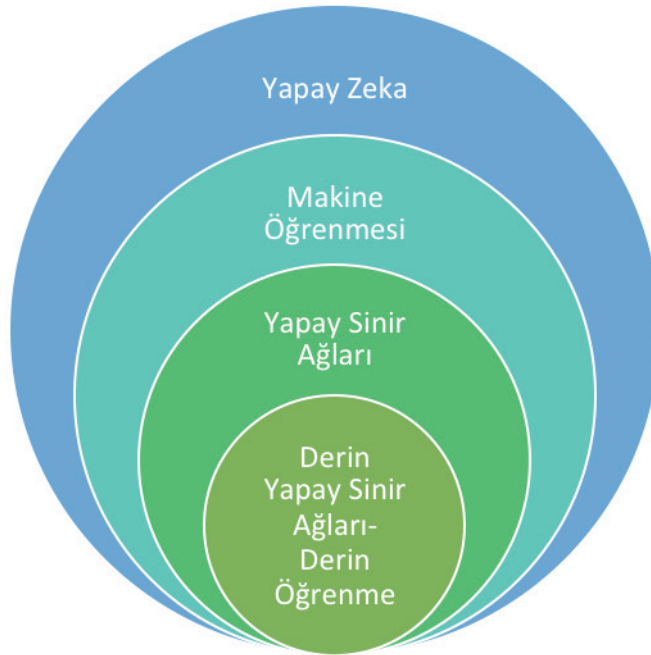
Makine Öğrenmesi		
Denetimli Öğrenme	Denetimsiz Öğrenme	Pekiştirmeli Öğrenme
•Hava durumu tahmini •Beklenen yaşam süresi •Piyasa tahmini •Görüntü sınıflandırması •Teşhis	•Müşteri segmentasyonu •Hedefli pazarlama •Önerme sistemleri	•Robot yönlendirme •Oyun yapay zekası •Yetenek kazanma •Gerçek zamanlı karar verebilme

Şekil 1. Makine öğrenmesi alt grupları ve yapay zeka örnekleri

Derin öğrenme (DL-deep learning), makine öğrenmesinin alt sınıfıdır (Şekil 2). Bilgisayar gibi makinelerin çevreyi kavramlar hiyerarşisi açısından algılaması ve deneyimlerden yararlanarak öğrenebilmesini ifade eder. Sistem tüm bilgilerin girişi için insana ihtiyaç duymaz [4]. Bilgiyi işlemek için biyolojik sinir sistemi gibi davranan

yapay sinir ağları (ANN-artificial neural network) kullanır[7].

Derin evrilebilen nöral ağlar (DCNN-Deep convolutional neural networks) görüntüleri kullanarak (MRI görüntüleri gibi) bilgisayar destekli prostat kanseri tanısı koymaya yarayan etkinliği yüksek bir sinir ağıdır[8].



Şekil 2. Yapay zekanın alt kümeleri

RADYOLOJİDE YAPAY ZEKA KULLANIMI

TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİDE YAPAY ZEKA KULLANIMI

Transrektal ultrasonografide yapay zeka kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Loch2004 yılında yaptığı çalışmada TRUS sinyallerini bilgisayar yardımıyla analiz üzerinden algoritma geliştirdi (C-TRUS/ANNA). Bu algoritmada radikal prostatektomi materyallerinden elde ettikleri histopatolojik bilgileri kullandı. Daha önce negatif biyopsiye sahip 132 hastaya uyguladıkları yöntemde %50 kanser saptanma oranına ulaştı. Literatürde bu grup hastada 2. biyopsilerde saptanan kanser oranını %7'dir.[9]Lorusso ve ark.'nın 2022 yılında yaptıkları çalışmada 64 prostat kanseri hastasına radikal prostatektomi uygulanmadan önce ANNA/C-TRUS analizi ile TRUS yapılmış. ANNA/C-TRUS analizi final patolojisi ile karşılaştırılmış. Sistemin sensitivite ve spesifitesi sırası ile %62 ve %81 bulunmuş. Klinik önemli prostat kanseri açısından bu oranlar %69 ve %77 olarak saptanmış. Kanser volümünün tanı performansını etkilemediği not düşülen çalışma sonucunda sistemin umut vaat eden bir sistem olduğu kanısına varılmıştır [10].

Feng ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda CEUS (contrast enhanced ultrasonography) görüntülerini CNN ile analiz ederek prostat kanserini $82,98 \pm 6,23$ duyarlılık, $91,45 \pm 6,75$ özgüllük ve $90,18 \pm 6,62$ kesinlik ile tespit etmişlerdir[11].

Zhang ve ark. 103 hastadan (47 malign, 56 benign) elde ettikleri B-mod USG ile sonoelastografiyi birlikte kullanarak oluşturdukları 313 görüntüyü ANN ile analiz etmişlerdir ve prostat kanseri saptanmasında sensitiviteyi %87, spesifiteyi %88 olarak saptanmışlardır[12].

MpMRI GÖRÜNTÜLERİNDE YAPAY ZEKA KULLANIMI

Prostat kanseri kansere bağlı ölümlerin %10'undan sorumludur. Tüm evreleri göz önüne alındığında

prostat kanserinde 5 yıllık sağkalımı %98'i bulmaktadır.[13] Yüksek prevalansa rağmen düşük mortalite oranı göz önüne alındığında, fazladan teşhis ve tedaviden kaçınmak için klinik önemli prostat kanserinin tanısını koyabilmek primer öncelik haline gelmiştir.[14] MpMRI'nin özellikle ISUP ≥ 2 kanser saptamadaki duyarlılığı ve TRUSG'ye göre lezyonları daha iyi saptayabilmesi nedeni ile mpMRI'ı ilk biyopsi öncesinde de önerilen tetkik haline getirmiştir[15]. MpMRI birçok görüntünün incelenmesini gerektirmesi ve günümüzde daha çok uygulama alanı bulması nedeni radyologların iş yükünü arttırmaktadır. PIRADS raporlama sisteminde değerlendirilen radyoloğun deneyimine göre lezyonların tanınması ve kanser saptanma oranlarının değişmesi hem standardizasyonun sağlanması hem de radyologlara yardımcı olarak iş yükünü azaltmak amacı ile yapay zeka destekli sistemlerin MRI raporlarında kullanılması fikrinin doğmasına neden olmuştur[14, 16].

Prostat kanseri tanısında mpMRI kullanımının artması ile prostat segmentasyonuna ilgi artmıştır. Prostat segmentasyonundan RT için prostat sınırlarının belirlenmesi, hastalığın progresyonunu takip ve bilgisayar yardımıyla prostat kanseri tanısı gibi birçok konuda faydalanılmaktadır[17]. Liu ve ark. 3698 MRI görüntüsü ile derin nöral ağ kullanarak yaptıkları çalışmalarında tüm prostat bezinin segmentasyonu %95 doğruluk ile ortaya koymuşlardır[18]. Hamzaoui ve ark. derin öğrenme bazlı metodlarında tüm gland segmentasyonu için Dice skorunu $93 \pm 2,8$, transizyonel zon için $91 \pm 4,3$, periferik zon için 79 ± 7 olarak saptamışlar ve prostat kanseri tanısında, lezyonların zonal lokalizasyonlarının belirlenmesinde yardımcı bir yöntem olabileceği sonucuna varmışlardır[19].

Günümüzde mpMRI görüntüleri genellikle PIRADS veya Likert görüntüleme skalasından yararlanılarak yorumlanmaktadır. Yapılan çalışmalar mpMRI 'ın prostat kanseri saptanmasındaki sensitivitesi %81-90 ve spesifitesi %64-81 arasında değiştiğini göstermektedir [20]. Gaur ve ark. yapay

zeka desteğinin PIRADS V2 ile birleştirildiğinde sensitivite ve spesifitesinin arttığını bulmuşlardır. PIRADS ≥ 3 lezyonlarda olan %45 spesifitenin %78'e yükseldiğini raporlamışlardır. En büyük faydanın ise transizyonel zon kaynaklı lezyonların tanınmasında olduğunu belirtmiş ve sadece mpMRI ile olan %66,9 sensitivitenin %83,8'e çıktığını raporlamışlardır[20, 21]. Song ve ark. 195 hastayı dahil ettikleri DCNN kullandıkları çalışmalarında sensitiviteyi %87 saptamışlardır[8]. MpMRI görüntüleri üzerinden prostat kanseri tanısını koyabilen derin öğrenme algoritmaları tanımlanmıştır. Erken aşamada olan bu literatürlerde kanser saptama oranlarının önceki çalışmalar ile benzer olduğuna değinilmiştir[22-24]. Litijens ve ark. 130 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında yapay zeka destekli analizin PIRADS skoru ile birlikte kullanımın hem kanser saptama oranlarını hem de kanserin agresifliğini öngörebileceği sonucuna varmışlardır[25].

Tüm çalışmalara rağmen yapay zekanın günümüzde mpMRI görüntülerinin yorumlanması açısından rutin klinik kullanıma girmesi için yeterli kanıt bulunmamaktadır[26].

PROSTAT KANSERİ PATOLOJİSİNDE YAPAY ZEKA KULLANIMI

Patolojide yapay zekanın kullanılabilmesi için öncelikle konvansiyonel şekilde hazırlanmış olan lamaların WSI (whole slide imaging) teknolojisi ile taranması ve bunların dijital ortama aktarılması gerekmektedir. Bu tarama işlemi x20 ya da x40 büyütmede yapılabilen ve her bir lam için yaklaşık 3-10 dakika sürmektedir. Dijital ortama aktarılan bu taranmış görüntülerin boyutları 3.6-14,5 GB arasında değişebilmektedir. Bu nedenle dijital patoloji zaman, maddi imkanlar ve geniş depolama alanlarına ihtiyaç duymaktadır[27]. Bu kısıtlamalar nedeni ile bilgisayar yardımlı görüntü analizi bir süredir patolojisinin içerisinde olmasına rağmen gerekli gelişimi gösterememiştir[5]. Günümüzde ABD, Avrupa ve Uzak Doğu'da bazı merkezlerde dijital patoloji uygulanmaktadır. İsveç'te 2008'den - 2019'a kadar

taranmış olan lam sayısının 1.8 m'a ulaştığı rapor edilmiştir[27].

Radyolojide mpMRI raporlarına benzer şekilde patolojide de Gleason gradelemesinde patologlar arasındaki raporlama farklılıkları aşılması gereken sorunlardandır. Yapay zeka sistemleri dijital patolojinin de yaygınlaşması ile patolojlara prostat biyopsilerini yorumlamakta yardımcı olabilir[28].

Derin nöral ağların prostat biyopsilerinde ilk kullanımı Litijen ve ark. tarafından raporlanmıştır. İlk gösterilen sonuçlar sınırlı sayıda veri olmasına rağmen umut vaad etmekteydi[29]. Perincheri ve ark. geliştirilen ML algoritması ile 1876 prostat biyopsisi materyalini incelediler. Geliştirilen algoritma biyopsi materyallerini "şüpheli", "şüpheli değil" olarak %97.7 sensitivite ve %99.3 spesifite ile tanıyabilmiştir [30].

Arvanti ve ark. geliştirdikleri CNN algoritmasını 641 patoloji görüntüsü ile eğitmişlerdir. 245 hastanın verisini 2 ayrı patolog ve geliştirdikleri CNN algoritması ile değerlendirildiklerinde benzer sonuçlara ulaşmışlardır. Algoritma dokuları; benign, grade 3, grade 4 ve grade 5 olarak sınıflandırdığında genel sensitivitesi %70 olarak bulunmuştur. Aynı algoritma hastaların prognostik potansiyelleri açısından patolojilerden daha iyi skorlar elde etmiştir[5]. Nir ve ark. 231 radikal prostatektomi materyalini kullanarak yaptıkları analizde, hastaları risk gruplarına ayırırken düşük grade ve yüksek grade olarak ayırmışlardır. DL algoritmasının kanser saptama oranı %92 saptanmışken grade doğruluğu %72 olarak saptanmıştır[31]. Nagpal ve ark. nın oluşturduğu derin öğrenme algoritması 29 patoloğa göre daha iyi risk sınıflaması yapmasına rağmen Gleason gradelemesindeki başarısı %70'te kalmıştır[32]. ML algoritmalarındaki gelişmelere rağmen Gleason gradeleme sisteminin subjektif olması başarısını sınırlamaktadır[16].

SONUÇ

Yapay zeka günlük hayatın her aşamasında olduğu gibi tıp alanında da gitgide daha çok kullanım ala-

nı bulmaktadır. Son 2 dekattır teknolojiadaki gelişmeler, tüm verilerin dijitalleşme yolunda evrilmesi verileri daha işlenebilir kılmaktadır. Makinelerin yapay sinir ağları ile öğrenme yetisi kazanması ve birbiri ile iletişim içerisinde olabilmesi ile hastalıkların tanı ve tedavisi aşamasında da hayatımızda daha fazla yer bulacakları kesin gibi gözükmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Flasiński, M., *History of Artificial Intelligence*, in *Introduction to Artificial Intelligence*. 2016, Springer International Publishing: Cham. p. 3-13.
2. Goldenberg, S.L., G. Nir, and S.E. Salcudean, *A new era: artificial intelligence and machine learning in prostate cancer*. *Nat Rev Urol*, 2019. **16**(7): p. 391-403.
3. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
4. Tătaru, O.S., et al., *Artificial Intelligence and Machine Learning in Prostate Cancer Patient Management-Current Trends and Future Perspectives*. *Diagnostics (Basel)*, 2021. **11**(2).
5. Acs, B., M. Rantalainen, and J. Hartman, *Artificial intelligence as the next step towards precision pathology*. *J Intern Med*, 2020. **288**(1): p. 62-81.
6. Bi, W.L., et al., *Artificial intelligence in cancer imaging: Clinical challenges and applications*. *CA Cancer J Clin*, 2019. **69**(2): p. 127-157.
7. Pai, R.K., et al., *A review of current advancements and limitations of artificial intelligence in genitourinary cancers*. *Am J Clin Exp Urol*, 2020. **8**(5): p. 152-162.
8. Song, Y., et al., *Computer-aided diagnosis of prostate cancer using a deep convolutional neural network from multiparametric MRI*. *J Magn Reson Imaging*, 2018. **48**(6): p. 1570-1577.
9. Loch, T., *[Computerized supported transrectal ultrasound (C-TRUS) in the diagnosis of prostate cancer]*. *Urologe A*, 2004. **43**(11): p. 1377-84.
10. Lorusso, V., et al., *External validation of the computerized analysis of TRUS of the prostate with the ANNA/C-TRUS system: a potential role of artificial intelligence for improving prostate cancer detection*. *World J Urol*, 2022.
11. Feng, Y., et al., *A Deep Learning Approach for Targeted Contrast-Enhanced Ultrasound Based Prostate Cancer Detection*. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*, 2019. **16**(6): p. 1794-1801.
12. Zhang, Q., et al., *Multimodal feature learning and fusion on B-mode ultrasonography and sonoelastography using point-wise gated deep networks for prostate cancer diagnosis*. *Biomed Tech (Berl)*, 2020. **65**(1): p. 87-98.
13. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2020*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2020. **70**(1): p. 7-30.
14. Twilt, J.J., et al., *Artificial Intelligence Based Algorithms for Prostate Cancer Classification and Detection on Magnetic Resonance Imaging: A Narrative Review*. *Diagnostics (Basel)*, 2021. **11**(6).
15. N. Mottet (Chair), P.C.V.-c., R.C.N. van den Bergh, E. Briers, M. De Santis, S. Gillesen,, et al., *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer*. European Association of Urology, 2022.
16. Harmon, S.A., et al., *Artificial intelligence at the intersection of pathology and radiology in prostate cancer*. *Diagn Interv Radiol*, 2019. **25**(3): p. 183-188.
17. Litjens, G., et al., *Evaluation of prostate segmentation algorithms for MRI: the PROMISE12 challenge*. *Med Image Anal*, 2014. **18**(2): p. 359-73.
18. Liu, Y., et al., *Deep Learning Enables Prostate MRI Segmentation: A Large Cohort Evaluation With Inter-Rater Variability Analysis*. *Front Oncol*, 2021. **11**: p. 801876.
19. Hamzaoui, D., et al., *Automatic zonal segmentation of the prostate from 2D and 3D T2-weighted MRI and evaluation for clinical use*. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2022. **9**(2): p. 024001.
20. Alabousi, M., et al., *Biparametric vs multiparametric prostate magnetic resonance imaging for the detection of prostate cancer in treatment-naïve patients: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis*. *BJU Int*, 2019. **124**(2): p. 209-220.
21. Gaur, S., et al., *Can computer-aided diagnosis assist in the identification of prostate cancer on prostate MRI? a multi-center, multi-reader investigation*. *Oncotarget*, 2018. **9**(73): p. 33804-33817.
22. Liu, L., et al., *Computer-aided Detection of Prostate Cancer with MRI: Technology and Applications*. *Acad Radiol*, 2016. **23**(8): p. 1024-46.
23. Sumathipala, Y., et al., *Prostate cancer detection from multi-institution multiparametric MRIs using deep convolutional neural networks*. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2018. **5**(4): p. 044507.
24. Mehrtash, A., et al., *Classification of Clinical Significance of MRI Prostate Findings Using 3D Convolutional Neural Networks*. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 2017. **10134**.
25. Litjens, G.J., et al., *Clinical evaluation of a computer-aided diagnosis system for determining cancer aggressiveness in prostate MRI*. *Eur Radiol*, 2015. **25**(11): p. 3187-99.
26. Syer, T., et al., *Artificial Intelligence Compared to Radiologists for the Initial Diagnosis of Prostate Cancer on Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Recommendations for Future Studies*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(13).

27. Sibel ŞENSU, N.E., Yeşim Saliha GÜRBÜZ, *Patolojide Dijital Çağ ve Yapay Zekâ: Temel Bilgiler*. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 2020: p. 104-12.
28. Kartasalo, K., et al., *Artificial Intelligence for Diagnosis and Gleason Grading of Prostate Cancer in Biopsies-Current Status and Next Steps*. Eur Urol Focus, 2021. **7**(4): p. 687-691.
29. Litjens, G., et al., *Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 26286.
30. Perincheri, S., et al., *An independent assessment of an artificial intelligence system for prostate cancer detection shows strong diagnostic accuracy*. Mod Pathol, 2021. **34**(8): p. 1588-1595.
31. Nir, G., et al., *Automatic grading of prostate cancer in digitized histopathology images: Learning from multiple experts*. Med Image Anal, 2018. **50**: p. 167-180.
32. Nagpal, K., et al., *Development and validation of a deep learning algorithm for improving Gleason scoring of prostate cancer*. NPJ Digit Med, 2019. **2**: p. 48.

Radikal Prostatektomide Her Yönü İle Sinir Koruma

Yavuz Mert Aydın, Mehmet Çağatay Çiçek

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Patrick C. Walsh 1983 yılında korpus kavernozumlarla giden pelvik plexus sinirlerini korumak için sinir koruyucu retropubik prostatektomi yöntemini tanımlamıştır¹. Walsh'a göre bu sinirler; üretranın transeksiyonu ile apikal diseksiyon, prostatın rektumdan mobilizasyonu, lateral pelvik fasyanın kesilmesi ve lateral pedikülün diseksiyonu sırasında zarar görmektedir¹. Tarif edilen bu cerrahi modifikasyon lateral pelvik fasyadaki kesinin, pelvik yan duvar boyunca prostatın dorsolateralinde bulunan nörovasküler demetin önüne yapılmasını ve lateral pedikül, prostatın kapsüler damarlarına eşlik eden pelvik plexusun dallarının yaralanmasını önlemek için prostata yakın bölünmesini içermektedir¹. Walsh bu yöntem ile ameliyat ettiği 16 hastanın hiçbirinde cerrahi sınır pozitifliğinin olmadığını ve hastaların %83'ünün potent olduğunu bildirmiştir¹.

Radikal prostatektominin en önemli iki uzun dönem komplikasyonu erektil disfonksiyon (ED) ve üri-ner inkontinanstır. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında; ekstraprostatik yayılımı olmayan (EPY) lokalize prostat kanserli hastalarda erektil fonksiyonları korumak

için sinir koruyucu yaklaşımın tercih edilmesi önerilmektedir^{2,3}. EPY; parmakla rektal muayene (PRM), transrektal ultrasonografi (TRUS), multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile preop ve preop direkt gözlem ile değerlendirilebilir. TRUS ve PRM'nin EPY göstermede birbirlerine üstün olmadığı gösterilmiştir⁴. MRG ise EPY göstermede %40-62 sensitiviteye ve %95 gibi yüksek bir spesifiteye sahiptir^{3,5}.

Sinir koruyucu radikal prostatektomi (SKRP) uygulamasının önündeki kaygıların başında cerrahi sınır pozitifliği riskinin artması ihtimali gelmektedir. Nguyen ve ark. yayınladıkları metaanalizde T2 hastalar için cerrahi sınır pozitiflik oranını bilateral SKRP yapılan hastalar için %10,6, SKRP yapılmayan hastalar için ise %7,7 olarak ve T3 hastalar için cerrahi sınır pozitiflik oranını bilateral SKRP yapılan hastalar için %33,8, SKRP yapılmayan hastalar için ise %32,7 bildirmişlerdir⁶. Yazarlar bu bulguların sonunda SKRP'nin cerrahi sınır pozitifliği riskini arttırmadığını belirtmişlerdir⁶. Aynı metaanalizde biyokimyasal rekürrens (BKR) için prognostik faktörlerin (preop PSA, grade grup ve T evresi) etkisi dışlandığında SKRP'

Tablo 1. Hastaların postop 3. ve 12. aydaki ED ve üriner inkontinans oranları⁶.

	HASTA GRUBU	3. AY	12. AY
EREKTİL DİSFONKSİYON	Herhangi bir yöntemle SKRP uygulanan	%62,6	%34,9
	Bilateral SKRP uygulanan	%56,1	%30,6
	Unilateral SKRP uygulanan	%75,3	%50,5
	SKRP uygulanmayan	%94	%72,1
ÜRİNER İNKONTİNANS	Herhangi bir yöntemle SKRP uygulanan	%39,7	%14,3
	Bilateral SKRP uygulanan	%31,2	%12,3
	Unilateral SKRP uygulanan	%31,2	%19
	SKRP uygulanmayan	%64,2	%24,4

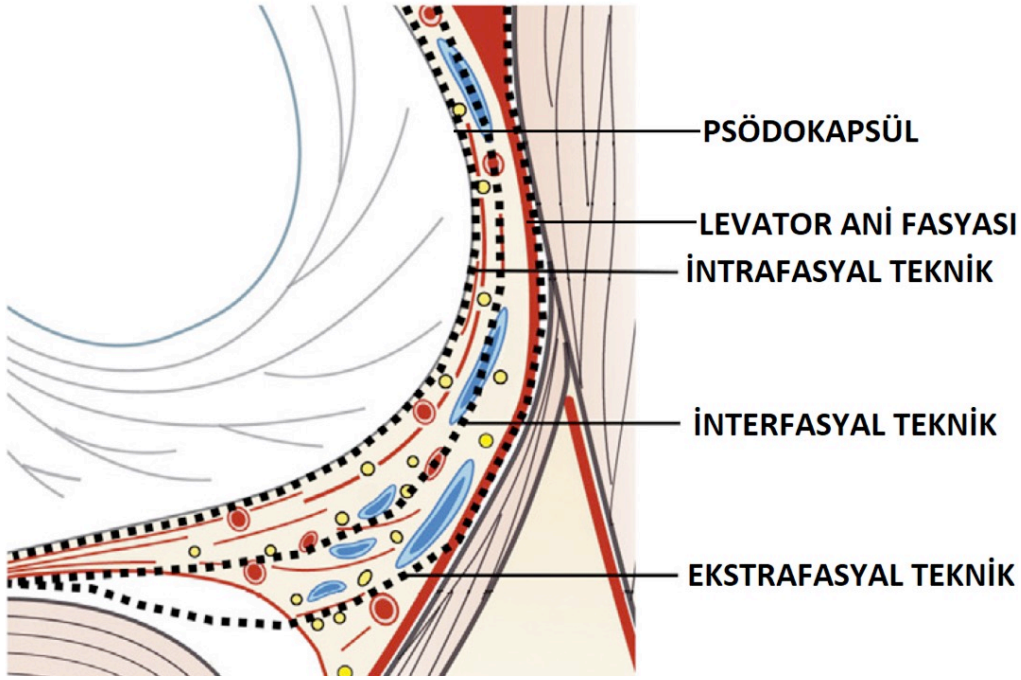
SKRP: Sinir Koruyucu Radikal Prostatektomi

nin BKR riskini arttırdığına dair bir kanıt bulunmadığı bildirilmiştir⁶.

Radikal prostatektomi olan hastalarda hayat kalitesini düşüren en önemli faktörler erektil disfonksiyon ve inkontinanstır⁷. SKRP' nin avantajları ise daha iyi potens ve kontinans oranları sağlamasıdır. SKRP uygulanan hastalarda 3 ve 12 aylık erektil disfonksiyon riskinin SKRP uygulanmayan hastalara göre anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (rölatif risk sırasıyla: 0,77 ve 0,53)⁶. SKRP bilateral olarak uygulandığında postop 3. ve 12. ay ED riski unilateral olarak uygulanmasına göre de daha düşüktür (rölatif risk sırasıyla: 0,8 ve 0,8)⁶. Prospektif, popülasyon bazlı gözlemsel bir çalışma olan CEASAR çalışmasında bilateral SKRP uygulanan hastalar, unilateral SKRP uygulanan ve SKRP uygulanmayan hastalara göre postop 3. yılda daha potent bulunmuştur (rölatif risk 6,1 ve p=0,004)⁸. Ayrıca yazarlar bu faydanın preoperatif erektil fonksiyonları iyi olan hastalarda daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Kontinans açısından bakıldığında da SKRP uygulanan hastaların sinir koruyucu olmadan radikal prostatektomi uygulananlara göre 3. ve 12. ayda daha az inkontinans yaşadığı gösterilmiştir (rölatif risk sırasıyla:0,72 ve 0,59)⁶. Periprostatik sinirlerin kontinans üzerine etkisi olmadığı göz önüne alındığında kontinanstaki bu iyileşmenin SKRP sırasında ısı yaralanmanın daha az olmasına ve pelvik taban dokularının daha fazla korunmasına bağlı olduğu düşünülebilir⁶. Hastaların postop 3. ve 12. aydaki ED ve üriner inkontinans oranları tablo-1' de gösterilmiştir.

Radikal prostatektomi sırasında tercih edilen plana göre nörovasküler bantın kontrolünde 3 farklı teknik tanımlanmıştır. İntrafasyal teknik; prostatın psödokapsülü üzerindeki plandan prostatik fasyanın iç kısmından diseksiyonun yapılmasıdır⁹. Bu yöntem ile nörovasküler bant tama yakın korunur. Bu yüzden erektil disfonksiyon açısından en az risk teşkil eden yaklaşımdır ancak cerrahi sınır pozitiflik riski daha fazladır⁹. İnterfasyal teknik periprostatik fasyanın yaprakları arasında diseksiyonun yapılmasıdır⁹. İntrafasyal tekniğe göre cerrahi sınır açısından daha güvenlidir ama nörovasküler bantın kısmi rezeksiyonu olabilir⁹. Ekstraprostatik teknikte ise levator kasının fasyası düzeyinde bir plandan diseksiyon yapılır. Bu yöntem onkolojik açıdan en güvenli yöntem olmasına rağmen nörovasküler bant rezeksiyonu ihtimali yüksektir ve postop ED riski artmıştır⁹.

Açık, laparoskopik ve robotik yöntemlerin olduğu ve bütün hastalara bilateral SKRP uygulanan çalışmaların metaanaliz sonucuna göre; intrafasyal teknik kontinans ve erektil fonksiyonların korunması açısından interfasyal teknikten daha başarılı bulunmuştur¹⁰. Bu metaanaliz sonucuna göre hastalar postoperatif 6. ve 12. ayda daha potent olarak bulunmuştur (sırasıyla; rölatif risk:1,49, p= 0,04 ve rölatif risk: 1,40, p=0,0001)¹⁰. Postop operatif 6. ay kontinans durumuna bakıldığında intrafasyal teknik interfasyal tekniğe göre daha iyi sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (rölatif risk:1,1, p=0,002)¹⁰. Bu metaanalizde iki teknik ; cerrahi sınır pozitifliği, biyokim-



Resim 1. Nörovasküler bantın kontrolünde tanımlanan 3 farklı tekniğin şematik gösterimi⁹.

yasal rekürrens, operasyon süresi, kan kaybı, kan transfüzyonu oranı, hastanede kalış süresi ve foley kateterin kalış süresi gibi sekonder sonuçlar açısından da karşılaştırılmış ve aralarında bir fark olmadığı bildirilmiştir¹⁰.

Yakın zamanda yayınlanan bir çok merkezli randomize prospektif faz III çalışmanın sonucunda; robotik SKRP' nin laparoskopik SKRP' ye göre erken önemde kontinans ve erektil fonksiyonları korumak açısından daha başarılı olduğu bildirilmiştir¹¹. Bu çalışmada postop 3. ay kontinans oranının robotik bilateral SKRP uygulanan grupta laparoskopik bilateral SKRP uygulanan gruba göre %16' lik bir avantaj gösterdiği (%66' ya %50, $p=0,005$) tespit edilmiştir¹¹. Sadece bilateral SKRP uygulanan değil, unilateral SKRP uygulanan ve sinirlerin korunamadığı gruplar da dikkate alındığında postop 3. ay kontinans oranı farkı %9' A düşmekle beraber yine robotik yöntem lehinedir (%54' e %46, $p=0,027$)¹¹. Bu çalışmada onkolojik sonuçlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır¹¹. Açık, laparoskopik ve robotik radikal prostatektominin değerlendirildiği bir metaanalize göre robotik radikal prostatektominin; kan kaybı, transfüzyon

ihtiyacı, sinir koruma başarısı, üriner kontinansın düzelmesi ve erektil fonksiyon oranlarının düzelmesi açısından diğer 2 tekniğe göre üstün olduğunu ortaya koymuştur¹². Ancak EAU Prostat Kanseri Kılavuzu 2022 güncellemesinde; klinisyenlerin hastalarını hiçbir cerrahi yöntemin (açık, laparoskopik ve robotik) fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar açısından üstünlük göstermediği konusunda bilgilendirmesi gerektiğini düşük öneri derecesi ile önermektedir.

SONUÇ

SKRP, uygun hastalarda onkolojik sonuçlardan taviz vermeden erektil fonksiyonları ve kontinansı korumak için uygulanabilecek bir cerrahi yöntem olarak gözükmektedir. İntrafasyal teknik interfasyal tekniğe göre nörovasküler bantı daha fazla koruma potansiyeline ve böylelikle daha az erektil disfonksiyon riskine sahiptir. İntrafasyal teknikte çalışmalarda daha düşük oranda görülen inkontinansın mekanizması açık değildir ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Genel kanı robotik SKRP' nin diğer yöntemlere göre daha başarılı olduğudur.

KAYNAKLAR

1. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate*. 1983;4(5):473-85.
2. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, et al Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Nov 10;36(32):3251-8. Epub 2018 Sep 5.
3. Mottet N, P Cornford, Bergh RCN Van Den, et al (2022), EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2022)
4. Smith JAJ, Scardino PT, Resnick MI, et al (1997) Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 157:902–6
5. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, et al (2002) Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 224:203–10
6. Nguyen LN, Head L, Witiuk K, et al The Risks and Benefits of Cavernous Neurovascular Bundle Sparing during Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2017 Oct;198(4):760-9.
8. Avulova S, Zhao Z, Lee D, et al The Effect of Nerve Sparing Status on Sexual and Urinary Function: 3-Year Results from the CEASAR Study. *J Urol*. 2018 May;199(5):1202-9.
9. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, et al A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol*. 2016 Aug;70(2):301-11.
10. Weng H, Zeng XT, Li S, Meng XY, Shi MJ, He DL, Wang XH. Intrafascial versus interfascial nerve sparing in radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Sep 13;7(1):11454.
11. Stolzenburg JU, Holze S, Neuhaus P, et. al Robotic-assisted Versus Laparoscopic Surgery: Outcomes from the First Multicentre, Randomised, Patient-blinded Controlled Trial in Radical Prostatectomy (LAP-01). *Eur Urol*. 2021 Jun;79(6):750-9.
12. Du Y, Long Q, Guan B, et al. Robot-Assisted Radical Prostatectomy Is More Beneficial for Prostate Cancer Patients: A System Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2018 Jan 14;24:272-87.

Radikal Prostatektomide Her Yönüyle Kontinansın Korunması

Rıdvan Özbek¹, Erdem Öztürk²

¹ Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kastamonu, Türkiye

² Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prostat kanseri, 2020'de dünya çapında tahmini 1,4 milyon tanı ile erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanserdir.[1] Bu olguların yaklaşık %40'ı organa sınırlı dönemde saptanmakta ve bu hastaların büyük bir grubuna radikal prostatektomi (RP) yapılmaktadır. RP'nin amacı; yaklaşım ne olursa olsun (açık, laparoskopik ve robotik) mümkün olduğunca pelvik organ fonksiyonunu korurken kanserin eradike edilmesidir. [2] RP sonrası en can sıkıcı işlevsel komplikasyonlar; idrar kaçırma ve erektil disfonksiyondur. Pelvik anatomisinin daha iyi anlaşılması ve artan cerrahi deneyimle birlikte bu komplikasyon oranları günümüzde giderek azalmaktadır. Haglind ve ark. çok merkezli karşılaştırmalı bir çalışmada ilk 1 yılın sonunda inkontinans oranlarının robot yardımlı radikal prostatektomide %21.3, açık radikal prostatektomide ise %20.2 olduğunu göstermişlerdir. [3] Bu derlemede radikal prostatektomi sonrası idrar kaçırmanın engellenmesi amacıyla uygulanan farklı teknikler incelenmiştir.

Radikal Prostatektomi sonrası inkontinans

RP sonrası idrar kaçırma temelde iki nedenle olmaktadır. Bunlar üretra ve detrüsrör kaynaklı nedenlerdir. Üriner inkontinansı iyileştirmeye yönelik belirli teknik modifikasyonların RP sonrası idrar kaçırma riskini azalttığı gösterilmiştir. Kontinansın erken sağlanmasına yardımcı olan bu modifikasyonlar; korunması gereken yapılar, rekonstrüksiyon ve pelvisteki anatomik yapıların güçlendirilmesidir.[4]

Kontinansa yardımcı korunması gereken yapılar

1. Mesane boynu koruyucu teknik

Üriner kontinansın çoğunluğu membranöz üretradaki eksternal üretral sfinkter tarafından sağlanırken, mesane boynundaki internal lissosfinkter yapısı da kontinansa katkıda bulunur.[5] İlk olarak 1993 yılında Gomez ve ark. tarafından tanımlanan

bu teknikte; mesane boynunda özellikle sirküler liflere zarar vermeden dikkatli bir şekilde disseksiyon yapma, mesane boyunun mümkün olduğu kadar dar ve prostatik üretranın üst yarısına ulaşacak şekilde açmak şeklinde özetlenebilir. Randomize kontrollü bir çalışmada mesane boynu koruyucu yöntemin onkolojik sonuçlar üzerine olumsuz bir etki olmaksızın hem kısa (12 ay) hem de uzun vadede (4 yıl) kontinansı iyileştirdiği gösterildi.[6] Bu bulgular sistematik incelemelerle doğrulandı. [7] Radikal prostatektomi sırasında mesane boynu koruyucu teknikler pozitif cerrahi sınır oranını arttırabilir. [5] Prostat kanseri, prostat bezi tabanından uzaktayken mesane boynu koruyucu teknik rutin olarak uygulanmalıdır. Fakat büyük bir median lob varlığında ve geçirilmiş TUR-P öyküsü olan hastalarda mesane boynu korunamaz.

2. Sinir Koruyucu teknikler

Prostatektomi sırasında nörovasküler demetin korunması erektil fonksiyonu koruyabilir. Ayrıca sinirlerin korunması iyileştirilmiş kontinans sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Bu tekniklerin uygulandığı hastalarda inkontinans oranlarının az görülmesi, daha dikkatli bir disseksiyon uygulanması ile de açıklanmıştır. [8, 9] 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada 18.247 radikal prostatektomi uygulanan hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş, sinir koruyucu cerrahi uygulanana, ilk bilateral sinir koruyucu cerrahi uygulanan fakat frozen incelemede pozitif cerrahi sonucu olup bilateral sekonder nörovasküler demet eksizyonu yapılan ve sinir koruyucu cerrahi uygulanmayan RP arasındaki cerrahi tekniklerin kontinans üzerine etkisi araştırılmış. Sonuçlar; nörovasküler demetin korunmasından ziyade sinir koruyucu teknik sırasında titizlikle uygulanan apikal cerrahi disseksiyonun uzun süreli üriner kontinans üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. [8] Sonuç olarak, sinir koruyucu teknik uygulanan hastalarda dikkatli disseksiyon sayesinde otonom sinir lifleri üzerinde doğal olarak nöropraksia daha az oranda olduğu için erken dönemde daha az inkontinans oluşmaktadır. Ancak uzun dönemde

sinir rejenerasyonunun tamamlanması ile birlikte sinir koruyucu teknik uygulanmayan hastalar, uygulanan hastaları kontinans oranları açısından ya kalamaktadır. [10]

3. Puboprostatik ligament ve pubovesikal kompleks koruyucu teknik

Bazı yayınlarda puboprostatik ligamanın korunmasının, apikal disseksiyon sırasında kısmi endopelvik fasya insizyonununun dolaylı, RP'den sonra kontinans sonuçlarını iyileştirdiği iddia edilmiştir. [11, 12]

Asimakopoulou ve ark. 2010 yılında Robot yardımlı RP'de pubovesikal kompleks koruyucu cerrahi yöntemi tanımlamışlardır. Bu yöntemde mesane üzerinden prostatı örten yapılarla prostat arasında ventral olarak bir disseksiyon düzlemi oluşturulur. Santorini pleksusu ve prostat arasındaki yumuşak bağ dokusu dikkatli bir şekilde disseke edilerek pubovesikal pleksus yerinde ve sağlam bırakılır. Prostat, disseke edilen pubovesikal kompleksin altından dışarı alınır ve anastomoz bu korunan kompleks altından yapılır. Robot yardımlı RP' de pubovesikal kompleksin bütünsel korunmasının teknik olarak mümkün olduğu gösterilmiştir. Erken fonksiyonel sonuçları iyileştirecek periprostatik anatominin mutlak korunması önerilmiştir.[13]

4. Üretral uzunluğun korunması

Membranöz üretra, prostatik apeksin hemen distalinde yer alır ve pelvik taban destek yapıları ile birlikte kontinansı sağlar. Sfinkter mekanizması bir iç düz kas ve bu kas tabakasını çevreleyen çizgili ürogenital sfinkter kasından oluşur. Çizgili kastan oluşan sfinkterin ve membranöz üretranın intraprostatik bölümünün maksimum düzeyde korunması tam kontinans ve erken kontinansa oldukça önemli bir iyileşmeye yol açar.[14]

Sistematik derleme ve metaanalizde RP öncesi manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülen membranöz üretra uzunluğunun prostatektomi sonrası kontinansın iyileşmesini sağlayan faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir.[15]

Rekonstrüksiyon aşamasında kontinansa yardımcı faktörler

Erkeklerde pelvik destek sisteminin ana bileşenleri denonvillier fasyası, puboprostatik bağ, endopelvik fasya, levator ani kası, arkus tendineus fasyasıdır. RP sırasında bu bileşenler genellikle bozulur. Bu nedenle bu sistemlerin mümkünse korunması aynı zamanda rekonstrüksiyonu da üriner kontinansın iyileştirilmesinde potansiyel rol oynamaktadır.

1. Posterior rekonstrüksiyon

Rabdosfinkter ile posterior median rafe tarafından oluşturulan muskulofasyal plak, prostatın dorsal yönü ve denonvillier fasyası prostatomembranöz üretra için dinamik bir destek sistemi olarak önemli rol oynar. Prostatın çıkarılması bu destek sisteminin anatomik ve fonksiyonel olarak tahrip olmasına neden olur. Rabdosfinkterin posterior rekonstrüksiyonu ilk olarak Rocco ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Rocco dikişleri rabdosfinkteri kaudale doğru retrakte etmekte ve posterior median rafe kısmında ayrılmayı engellemektedir. Ayrıca bu sayede üretra ve mesane boynu arasındaki mesafe azaltılarak gerilimsiz bir üretrovezikal anastomoz hattı sağlanmış olur.[16] Bu tekniğin tanımlanmasından sonra birçok araştırmacı posterior rekonstrüksiyonunun postoperatif kontinansı iyileştirdiğine dair kanıtları yayınlamışlardır.[17-19]

2. Anterior retropubik süspansiyon

Walsh ve ark. venöz kanamanın kontrolüne yardımcı olabilen ve sfinkteri destekleyen puboprostatik bağların yeniden düzenlenmesini sağlayan puboüretal süspansiyon tekniğini tanımladılar. [20] Dorsal ven kontrol sütürleri pubis periostuna fiske edilmekte ve böylece üretal hipermobilité engellenmektedir. Patel ve ark. robot yardımlı RP 3 ay sonra puboüretal süspansiyon tekniğinin uygulandığı grupta(%92.8) tekniğin uygulanmadığı gruba(%83) göre yüksek kontinans oranları olduğunu

bildirdiler ($p=0.013$).[21] ARVUS tekniğinin tanımlandığı anterior ve posterior rekonstrüksiyon yapılan hasta grubu ile sadece standart posterior Rocco rekonstrüksiyonun yapıldığı çalışmada sırasıyla postoperatif kontinans oranları sırasıyla belirli sürelerde bildirilmiştir. (2. hafta %43.8-%11.8, 4. hafta %62.5-%14.7, 8.hafta %68.8-%20.1, 6. ay %75-%44) Bu çalışmada ARVUS tekniğinin standart Rocco rekonstrüksiyonuna üstünlüğü savunulmuştur.[22] Bazı çalışmalarda ise anterior retropubik süspansiyonun operasyon sonrası kontinansa katkıda bulunmadığı bildirilmiştir.[23, 24]

Anterior ve posterior rekonstrüksiyonda hiçbir çalışma olumsuz onkolojik sonuçlar ve rekonstrüksiyona bağlı komplikasyonlar bildirmezken; bu konuda çelişkili veriler olmasından dolayı Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları herhangi bir öneride bulunmamıştır.

3. Vezikoüretal anastomozun rekonstrüksiyonu

Prostat çıkarıldıktan sonra mesane boynu membranöz üretraya anastomoz yapılır. Amaç intrensek sfinkter mekanizmasının bütünlüğünü koruyan, tam olarak hizalanmış, gerilimsiz ve striktürsüz bir anastomoz oluşturmaktır. Mesane boynunun membranöz üretraya çevresel olarak yerleştirilmiş altı sütür ile uçuca anastomozu açık RP'de standart rekonstrüksiyon yöntemi haline gelmiştir.[25] Tewari ve ark. erken üriner inkontinansı sağlamak için bir yöntem tanımlamışlardır. Bu teknik bileşenleri; endopelvik fasyanın minimal insizyonu, puboperinealis korunması, puboprostatik ligamentlerin korunması, puboprostatik ligament koruyucu dorsal ven sütürünün yerleştirilmesi, su geçirmez anastomoz, puboprostatik bağların vezikoüretal anastomozun ön yüzüne yeniden sabitlenmesi ve mesane boynu lateral yüzeylerinin arkus tendineusa yeniden sütürize edilmesidir. Tanımlanan bu rekonstrüksiyon yöntemi sonrası kontinans oranları 1,6,12 ve 24. haftada sırasıyla %38,%83,%91,%97 olarak bildirilmiştir. [26]

Pelvik yapıların güçlendirilmesi

1. Mesane boynu plikasyonu

Mesane boynu plikasyon tekniği, robot yardımcı RP yapılan hastalarda üriner inkontinans iyileşme süresini kısaltmak için basit ve etkili bir teknik modifikasyondur. Bu teknikte mesane plikasyon sütürü vezikoüretal anastomozun 2 cm proksimaline saat 3 ve 9 hizasında yerleştirilir. Çalışmada toplam kontinansa kadar geçen süre plikasyon yapılan grupta yapılmayan gruba oranlar daha kısa olarak bildirildi. (sırasıyla 5.10 ± 3.80 haftaya karşı 8.49 ± 6.32 haftaydı ($P=0.002$)) [27]

2. Mesane boynu süspansiyonu

Kadın stres üriner inkontinans tedavisinde kullanılan mesane boynu sling süspansiyon prosedürleri subüretal dokuyu güçlendirerek kontinansa katkıda bulunur. Kojima ve ark. robot yardımcı RP yapılan 57 hastanın 27'sine sling süspansiyon prosedürü uygulamış, 30 hastaya ise sling prosedürü uygulamamışlardır. 4 hafta sonra sling prosedürü uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre istatistiksel olarak IPSS skoru ($p<0.05$), ICIQ-SF skoru ($p<0.05$) daha düşükken, EPİC idrar kaçırma skoru ($p<0.05$) daha yüksek oranda olduğunu bildirilmişlerdir. [28]

Sonuç

RP operasyon şekli ne olursa olsun onkolojik sonuçları olumsuz etkilemeden ereksiyon ve kontinansın devamlılığının sağlanması gereken bir ameliyattır. RP sonrası inkontinans, pelvik anatomiye hakimiyetin artmasından dolayı giderek azalmaktadır. Bu derlemede değişik cerrahi teknik modifikasyonların inkontinans üzerine etkilerinden bahsedilmiştir. RP sonrası tam kontinans sağlanana kadar yeni teknikler üzerinde çalışmalar devam edecek ve geliştirilecek yeni tekniklerle bu alanda daha etkin klinik sonuçlar elde edilecektir.

KAYNAKLAR

1. Culp, M.B., et al., *Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates*. Eur Urol, 2020. **77**(1): p. 38-52.
2. Adolfsson, J., *Watchful waiting and active surveillance: the current position*. BJU Int, 2008. **102**(1): p. 10-4.
3. Haglind, E., et al., *Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial*. Eur Urol, 2015. **68**(2): p. 216-25.
4. Yanagida, T., et al., *Current techniques to improve outcomes for early return of urinary continence following robot-assisted radical prostatectomy*. Fukushima J Med Sci, 2014. **60**(1): p. 1-13.
5. Bellangino, M., et al., *Systematic Review of Studies Reporting Positive Surgical Margins After Bladder Neck Sparing Radical Prostatectomy*. Curr Urol Rep, 2017. **18**(12): p. 99.
6. Nyarangi-Dix, J.N., et al., *Complete bladder neck preservation promotes long-term post-prostatectomy continence without compromising midterm oncological outcome: analysis of a randomised controlled cohort*. World J Urol, 2018. **36**(3): p. 349-355.
7. Ma, X., et al., *Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2016. **7**(41): p. 67463-67475.
8. Michl, U., et al., *Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy*. Eur Urol, 2016. **69**(4): p. 584-589.
9. Avulova, S., et al., *The Effect of Nerve Sparing Status on Sexual and Urinary Function: 3-Year Results from the CEASAR Study*. J Urol, 2018. **199**(5): p. 1202-1209.
10. Erturhan, S., *Radikal Prostat Cerrahilerinde Kontinans Etkileyen Faktörler*.
11. Poore, R.E., D.L. McCullough, and J.P. Jarow, *Puboprostatic ligament sparing improves urinary continence after radical retropubic prostatectomy*. Urology, 1998. **51**(1): p. 67-72.
12. Stolzenburg, J.U., et al., *Nerve sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy--effect of puboprostatic ligament preservation on early continence and positive margins*. Eur Urol, 2006. **49**(1): p. 103-11; discussion 111-2.
13. Asimakopoulos, A.D., et al., *Complete periprostatic anatomy preservation during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RALP): the new pubovesical complex-sparing technique*. Eur Urol, 2010. **58**(3): p. 407-17.
14. van Randenborgh, H., et al., *Improved urinary continence after radical retropubic prostatectomy with preparation of a long, partially intraprostatic portion of the membranous urethra: an analysis of 1013 consecutive cases*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2004. **7**(3): p. 253-7.
15. Mungovan, S.F., et al., *Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol, 2017. **71**(3): p. 368-378.
16. Rocco, F., et al., *Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter*. Eur Urol, 2007. **52**(2): p. 376-83.

17. Nguyen, M.M., et al., *Early continence outcomes of posterior musculofascial plate reconstruction during robotic and laparoscopic prostatectomy*. BJU Int, 2008. **101**(9): p. 1135-9.
18. Coelho, R.F., et al., *Influence of modified posterior reconstruction of the rhabdosphincter on early recovery of continence and anastomotic leakage rates after robot-assisted radical prostatectomy*. Eur Urol, 2011. **59**(1): p. 72-80.
19. Brien, J.C., et al., *Posterior reconstruction before vesicourethral anastomosis in patients undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy leads to earlier return to baseline continence*. J Endourol, 2011. **25**(3): p. 441-5.
20. Walsh, P.C., *Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique*. J Urol, 1998. **160**(6 Pt 2): p. 2418-24.
21. Patel, V.R., et al., *Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes*. Eur Urol, 2009. **56**(3): p. 472-8.
22. Student, V., Jr., et al., *Advanced Reconstruction of Vesicourethral Support (ARVUS) during Robot-assisted Radical Prostatectomy: One-year Functional Outcomes in a Two-group Randomised Controlled Trial*. Eur Urol, 2017. **71**(5): p. 822-830.
23. Stolzenburg, J.U., et al., *Influence of bladder neck suspension stitches on early continence after radical prostatectomy: a prospective randomized study of 180 patients*. Asian J Androl, 2011. **13**(6): p. 806-11.
24. Hurtes, X., et al., *Anterior suspension combined with posterior reconstruction during robot-assisted laparoscopic prostatectomy improves early return of urinary continence: a prospective randomized multicentre trial*. BJU Int, 2012. **110**(6): p. 875-83.
25. Steiner, M.S., R.A. Morton, and P.C. Walsh, *Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence*. J Urol, 1991. **145**(3): p. 512-4; discussion 514-5.
26. Tewari, A., et al., *Total reconstruction of the vesico-urethral junction*. BJU Int, 2008. **101**(7): p. 871-7.
27. Lee, D.I., et al., *Bladder neck plication stitch: a novel technique during robot-assisted radical prostatectomy to improve recovery of urinary continence*. J Endourol, 2011. **25**(12): p. 1873-7.
28. Kojima, Y., et al., *Bladder neck sling suspension during robot-assisted radical prostatectomy to improve early return of urinary continence: a comparative analysis*. Urology, 2014. **83**(3): p. 632-9.

Radikal Pelvik Cerrahi Sonrası Penil Rehabilitasyon

Caner Baran¹, Ateş Kadioğlu²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Üroloji Servisi, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Radikal pelvik cerrahi sonrası görülen en önemli komplikasyonlardan bir tanesi erektil disfonksiyondur. Prostat kanseri cerrahisi sırasında sinir koruyucu teknik, uzun yıllardır uygulansa da, bir kısım hastada erektil fonksiyonun geri dönüşü mümkün olmamaktadır. Bu hastalarda, pelvik cerrahi sonrası erektil fonksiyon geri dönene kadar penis düz kasında oluşabilecek atrofinin önüne geçebilmek için penil rehabilitasyon uygulanmaktadır. Penil rehabilitasyon sayesinde, erektil dokudaki oksijenasyon artırılarak kavernoza dokü hasarını azaltılması amaçlanmaktadır. PDE5 inhibitörlerinde çeşitliliğin artışı ile son dönemde farklı penil rehabilitasyon prosedürleri ortaya atılmıştır. Bununla birlikte literatürdeki verilerin, penil rehabilitasyonun faydalı olduğu konusunda, kanıt dayalı zeminde desteklenmesi gerekmektedir.

Giriş

Radikal pelvik cerrahiler, prostat ya da mesane kanseri nedeni ile uygulanan ve ciddi morbidite riskine

sahip ameliyatlardır. Son yıllarda cerrahi deneyimin artması ve anatomik bilgi ve teknoloji alanındaki gelişmeler, radikal cerrahiler sonrası rekürrens ve mortalite oranlarının azalmasına neden olmuştur (1,2). Kanser kontrolündeki başarı; hasta ve cerrahın odağını cerrahi sonrası morbiditelerin azaltılmasına ve tedavisine kaydırmıştır. Post-operatif dönemde hastada fonksiyonel olarak en sık görülen sorunlar, üriner inkontinas ve erektil disfonksiyondur. Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyonun (ED) önlenmesinde uzun yıllardır uygulanan sinir koruyucu tekniğin, radikal sistektomi sonrası potensin sağlanmasında da etkili olduğu gösterilmiştir (3,4).

Radikal prostatektomi sonrası oluşan erektil disfonksiyon oranı literatürde %20-90 gibi çok geniş bir aralığa sahipken, ameliyat sonrası onikinci ayda, robotik radikal prostatektomi ve açık radikal prostatektomi için erektil disfonksiyon prevalansı sırasıyla %24.2 ve %47.8 olarak bildirilmektedir (5). Radikal sistoprostektomi sonrası erektil fonksiyon oranları ise, hastaların %57,7'sine sinir koruyucu cerrahinin uygulandığı bir seride %13,3 olarak bildirilmiştir (6).

Sistoprostatektomi hastalarında postoperatif ED oranlarının azaltılması amacı ile uygulanan prostatik kapsül koruyucu sistoprostatektomi tekniğinin standart sinir koruyucu sistoprostatektomi ile karşılaştırıldığı çalışmada ise post-operatif üçüncü ayda erektil fonksiyon oranları kapsül koruyucu grup için %53 bulunurken standart teknik için %9 bulunmuştur (7).

Radikal pelvik cerrahiler sonrasında gelişen ED'nin azaltılması amacı ile post-operatif dönemde uygulanabilecek farklı penil rehabilitasyon protokolleri tanımlanmış olsa da Avrupa Üroloji Kılavuzlarında, spesifik olarak bir protokolün kullanılmasını önercek düzeyde yeterli veri bulunmadığı vurgulanmıştır (8). Penil rehabilitasyonda amaç, radikal cerrahi sonrası spontan ve yardımsız tümesansı sağlamak için, kavernoza sinirlerdeki nöropraksi düzelene kadar, penil dokudaki oksijenasyonu artırmak ve penil fibrozis gelişimini engellemektir (9). Bu nedenle pelvik cerrahi sonrası gelişen erektil disfonksiyon mekanizmasının doğru şekilde anlaşılması, farmakolojik ajanların, cihazların ve yöntemlerin doğru biçimde kullanımını sağlayacaktır.

Pelvik Cerrahi Sonrası Gelişen ED Patofizyolojisi

Pelvik cerrahi sonrası ED'de, penis ve kavernoza sinirlerde oluşan nöropraksi, iskemik ve hipoksik değişiklikler, fibrotik remodelling ve apoptoz gibi faktörler rol oynamaktadır. Bu faktörlerin etkileri, organik ED'ye neden olan nöral, vasküler ve kavernoza düz kas bozuklukları olarak karşımıza çıkmaktadır (10).

Nöral hasar: Nöral hasara bağlı oluşan ED'de, nöropraksi, aksonal veya nöronal bozukluk temel oluşur. Kavernoza sinirlerde hasar oluşması, nitrik oksit sentaz (nNOS) ve nitrik oksit (NO) miktarlarının azalmasına neden olmaktadır (11). Prostatik nörovasküler demet üzerinde termal ya da traksiyon sonucunda oluşan hasar, spontan ereksiyonların azalmasına ve penil hipoksiye neden olur. Doku oksijenasyonundaki azalma serbest oksijen radikallerinde artışla sonuçlanır. Oluşan toksik ajanlar, Nitrik oksit ile birleşerek nörotoksik bir madde olan peroksinitrit (OHNOO-) oluşumunu artırır ve sinirlerde hızlı

dejenerasyon gelişir (10,12). Ayrıca sıçanlarda, kavernoza hasar sonrası, adrenerjik ve nitreerjik cevap arasında nörojenik tonus kontrolünün bozulduğu gösterilmiştir. Post-sinaptik alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik reseptörlerdeki norepinefrin etkisi ile ereksiyona sebep olan nörovasküler yolak zarar görebilir. Yazarlar, alfa-1a bloker ve fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin kombine kullanımının korpus kavernoza üzerinde nörojenik relaksasyona neden olduğunu invitro modelde göstermişlerdir (13).

Vasküler hasar: Radikal cerrahi sonrası oluşan ED'de hipoksinin tetiklediği fibrozis ve sonucunda kavernoza yetersizlik oluşmaktadır. Sıçanlarda bilateral kavernoza sinir hasarı oluşturulması ile hipoxia-inducible faktör-1, kolajen tip 1 ve tip 3 ve transforming growth faktör beta-1(TGF B-1) üretiminin arttığı gösterilmiştir. İnsanlarda TGF B-1 artışının endotelin-1 sentezini artırarak korpus kavernoza düz kasında kasılmaya neden olduğu bilinmektedir (14). Oluşan hipoksiye bağlı kavernoza fibrozis gelişir ve venöz sinüslerin genişleme potansiyelinin azalmasına bağlı olarak veno-oklüziv disfonksiyon ortaya çıkar. Radikal prostatektomi uygulanan hastaların %4-75'inde aksesuar ya da aberan pudental arter (APA) korpus kavernoza una unilateral ya da bilateral olarak arteriyel akım sağlar (15,16). Bazı vakalarda, korpus kavernoza una kan akımı sadece bu arter vasıtası ile olmaktadır. Pelvik cerrahi sırasında bu arterlerin hasar görmesi, post-operatif dönemde arteriyel yetersizlik ile sonuçlanabilir (17).

Düz kas ve endotel hasarı: Radikal pelvik cerrahi sonrası erektil disfonksiyonda, kavernoza düz kas ve endotelde oluşan hasar da rol oynamaktadır. Kavernoza sinir hasarı oluşturulan sıçanlarda, tunika albugineanın hemen altındaki kavernoza dokuda apoptozun arttığı, penis ağırlığının ise ortalama %13,6 azaldığı gösterilmiştir (18).

Radikal Pelvik Cerrahi Sonrası Eretil Fonksiyonu Etkileyen Faktörler

Radikal cerrahi sonrası ED gelişimini öngörmeye yardımcı faktörler; hasta yaşı, preoperatif potens durumu, komorbiditeleri, sinir koruyucu teknik (unilateral

veya bilateral), ameliyat tekniği (intra-, inter- ekstra-fasiyal), cerrahi yöntem (açık, laparoskopik, robotik) ve cerrahi tecrübedir (19,20).

Radikal prostatektomi sonucunun başarılı olarak kabul edilmesi için, negatif marjin, kontinans, ve erektil fonksiyonun sağlanması gereklidir. Post operatif EF'nun iyileştirilmesi amacıyla ameliyat sırasında, perisprostatik sinirlerin korunması, traksiyon uygulamadan atermal diseksiyon, aksesuar pudental arterin korunması, prostatik histolojik yapının ve pozitif cerrahi sınırın gerçek zamanlı değerlendirilmesi, periprostatik sinir rejenerasyonu stimülasyonu, precision prostatektomi tekniği, rejyonel hipotermi ve kavernoza sinir stimülasyonu stratejilerin kullanılması önerilmektedir (21).

Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyonun değerlendirildiği meta analiz sonuçlarına göre, post-operatif 3. ayda sinir koruyucu teknik ayrımı yapılmadan ED oranı %62.6, bilateral sinir koruyucu teknik ile %56.1, tek taraflı sinir koruyucu teknik ile %75.3 ve sinir koruyucu tekniğin uygulanmadığı durumlarda ise %94 bulunmuştur. Onikinci ayda yapılan değerlendirmede ise, erektil disfonksiyon için mutlak risk sırasıyla, %34.9, %30.6, %50.5, ve %72.1 olarak rapor edilmiştir (22). Ameliyat tekniğinin potens üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, ameliyat öncesi potent olan hastaların robotik olarak ekstrapelvik, interfasiyal, intrafasiyal ve fasiya koruyucu intrafasiyal tekniklerle operasyonu sonrası potens oranlarını %64.3, %66.6, %68.1, ve %74.5 ($p>.05$) olarak bildirmişlerdir (23). Başka bir çalışmada Potvedin ve ark., robotik intrafasiyal veya interfasiyal bilateral sinir koruyucu cerrahi teknikleri karşılaştırmışlardır. Erektil fonksiyonun düzelme oranları 3, 6 ve 9. aylarda interfasiyal teknik için %24, %82 ve %91 bulunurken interfasiyal teknik için %17, %44 ve %67 olarak bulunmuştur (24).

Son yıllarda robotik cerrahinin hızlı gelişimi ile, radikal prostatektomi sonrası fonksiyonel sonuçlarda iyileşme beklensede, geniş serilerde ve uzun süreli takiplerde potens oranları açık radikal prostatektomi ile robotik teknik için sırasıyla %80.3 ve %83.6 ($p=0.33$) olarak rapor edilmektedir (25,26). Bununla

birlikte robotik teknikte, cerrahi öğrenme eğrisinin başında olanlar ile (0-74 vaka), üçyüzün üzerinde vaka yapmış cerrahların sonuçları karşılaştırıldığında, 2 yıllık takipte erektil fonksiyon oranları sırası ile %38 ve %53 olarak bulunmuştur (27).

Diğer yandan, hastaların preoperatif erektil fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile ilgili dikkat edilmesi gereken noktalar mevcuttur. Bravi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, radikal prostatektomiden 6 ay (medyan:26) ve 4 hafta (medyan:24) öncesinde yapılan IIEF-EF değerlendirmesinde aynı hasta grubunda ortalama 2 puanlık fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Aynı hasta için bu farkın oluşması, kanser ve cerrahi riskin hasta üzerinde oluşturduğu stres ve anksiyeteye bağlanmıştır (28). Ayrıca radikal prostatektomi öncesi IIEF-EF skoru ≥ 26 olarak bildiren hastaların penil Doppler ultrason ile değerlendirilmesinde, sadece %38,6'sında vasküler patoloji tespit edilmemiştir (29). Bu bilgiler ışığında, hastaların post-operatif erektil fonksiyonlarını değerlendirirken, pre-operatif dönemde dikkatli bir potens sorgulamasının yapılmış olması gerekmektedir.

Penil Rehabilitasyon

Pelvik cerrahiler sonrası gelişen erektil disfonksiyonda, kantıda dayalı optimal tedavi yöntemi ya da rehabilitasyon stratejisi henüz mevcut değildir (8,30). Özellikle prostat kanseri tedavisi sonrası seksüel rehabilitasyon 30 yılı aşkın süredir uygulanmaktadır (31). Literatürde penil rehabilitasyon ile ilgili ilk çalışma Montorsi ve ark. tarafından yayınlanan ve radikal prostatektomi sonrası intrakavernoza alprostadilin kullanıldığı çalışmadır (32).

Sildenafil kullanıma girmesiyle, özellikle sinir koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda, sildenafilin penil rehabilitasyon amacı ile kullanımı önerilmiştir (33). Sildenafilin, penisteki düz kas yoğunluğunu koruduğunun gösterilmesi ile de, fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörlerinin penil rehabilitasyon amacı ile kullanılabileceği anlaşılmıştır (34). Uluslararası cinsel tıp derneğinin yaptığı anket çalışmasında, ürologların %87'sinin penil rehabilitasyon programlarını uyguladığı, bu amaçla kullanılan yöntemlerin

oranlarının ise PDE5 inhibitörleri, intrakavernozal enjeksiyon, vakum ereksiyon cihazı ve intrauretral prostaglandin için sırasıyla %95, %75, %30 ve %9.9 olduğu belirlenmiştir (35).

Pelvik cerrahiler sonrası gelişen ED'nin patofizyolojisi ile ilgili hipotezlerden yola çıkılarak, sinir koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda, nöropraksi ve hipoksiye bağlı kavernoza fibrozis gelişiminin önlenmesi ve spontan ereksiyonların mümkün olan en kısa sürede sağlanması amacı ile farklı penil rehabilitasyon programları önerilmektedir.

PDE-5 İnhibitörleri

Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, and Avanafil Avrupa Tıp Ajansı tarafından kullanımı onaylanmış dört potent PDE5 inhibitörüdür (8). Ülkemizde ise ilk üç PDE5 inhibitörü mevcuttur. PDE5 inhibitörleri nöral fonksiyon varlığında, siklik guanosin monofosfat (cGMP) yıkımını engelleyerek kavernoza düz kasta relaksasyon, vazodilatasyon ve penil kan artışına neden olarak ereksiyonu sağlar (30). Farklı hayvan çalışmalarında, radikal prostatektomi sonrası nöropraksinin korpus kavernoza hipoksi, apoptosiz, kavernoza yetersizlik ve fibroze neden olduğu gösterilmiştir. PDE5 inhibitörlerinin kavernoza kan akımını artırarak, hipoksiyi azaltacağı ve devamında oluşan fibrozisi engelleyeceği hipotezi, penil rehabilitasyonda kullanılmalarına neden olmuştur (36,37). PDE5 inhibitörlerinin penil rehabilitasyonda kullanımında öne çıkan ya da standart haline gelmiş bir prosedür yoktur. Literatürde radikal cerrahi sonrası PDE5 inhibitörüne yanıt oranı %15-80 arasında değişmektedir (38,39).

PDE5 inhibitörlerinin penil rehabilitasyon amacı ile kullanımını araştıran ve Padma-Nathan ve ark. tarafından yapılan ilk randomize plasebo kontrollü klinik çalışmada 9 ay süre ile günlük sildenafil (50 yada 100 mg) kullanımının spontan ereksiyonları anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (sildenafil:%27, plasebo:%4) (40). Montorsi ve ark. tarafından yapılan ve vardenafilin penil rehabilitasyonda etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışmada ise, günlük kullanım, ihtiyaç halinde kullanım ve plasebo grupları

karşılaştırılmış, IIEF-EF skoru 22'den yüksek hasta oranları sırasıyla %48.2, %32 ve %24.8 bulunmuştur. Ancak ilacın kullanımı bırakıldıktan sonra gruplar arasında fark ortadan kalkmıştır (41). Yine Montorsi ve ark. tarafında, tadalafilin penil rehabilitasyonda etkinliğinin araştırıldığı randomize plasebo kontrollü çalışmada, günlük 5 mg tadalafil, ihtiyaç halinde 20 mg tadalafil ve plasebo grupları karşılaştırılmış, birincil sonlanım noktası olan 10.5'inci ayda IIEF-EF skoru 22'den yüksek hasta oranları günlük kullanım, ihtiyaç halinde kullanım ve plasebo grupları için %20.9, %16.9 ve %19.1 olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (42). Tadalafilin penil rehabilitasyondaki etkisi hastanın yaşı, preoperatif ereksiyon fonksiyonu, sinir koruyucu cerrahi ve cerrahi tecrübe ile ilişkilidir (43). Diğer bir PDE5 inhibitörü olan avanafilin radikal prostatektomi sonrası gelişen ED'de etkili olduğunu gösteren çalışma mevcut olsa da, avanafilin penil rehabilitasyon amacı ile sildenafil ile karşılaştırdığı başka bir çalışmada, sildenafil üstünlüğü gösterilememiştir(44,45).

PDE5 inhibitörleri ile penile rehabilitasyona başlama zamanı da tartışılan konulardandır. Rehabilitasyona operasyon sonrası ilk 6 ay içinde başlanılan grup ile sonrasında başlanılan hastalar arasında ikinci yıl sonunda hem IIEF-EF skorlarında (erken:22, geç:16, $p<0.001$) hem de yarımsız ereksiyon oranlarında (erken %58, geç %30, $p<0.01$) anlamlı fark bulunmuştur (46). Son dönemde, ameliyattan önce penil rehabilitasyona başlamanın daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Radikal prostatektomiden iki hafta önce ve dört hafta sonra günlük 5 mg tadalafilin altı ay süre ile kullanımını karşılaştıran çalışmada, IIEF-5 skoru 17 ve üzerinde olan hasta oranları açısından gruplar arasında fark bulunmazken (1. ay: %25 - 23.8%, $p = 0.86$; 3. ay: %45.0 - %38.1, $p = 0.76$; 6.ay: %60 - %52.4; $p = 0.63$; 12. ay: %80 - %71.4 $p = 0.37$), ameliyat öncesi tadalafil başlanılan grupta 12. ayda IIEF-5 skoru daha yüksek bulunmuştur (15.6 - 12.8; $p < .001$) (47). Başka bir çalışmada ise, robotik radikal prostatektomiden 2 hafta önce günlük 5 mg tadalafil, 2 günde bir 1500 mg L-citrulline, postop birinci ayda vakum ereksiyon cihazı ve 3. ay-

dan itibaren ihtiyaç halinde kavernozaal enjeksiyon (trimix ya da bimix) yapılan hasta grubunda, erektil fonksiyonu geri dönenlerin oranı %56 iken bu tedaviyi almayan hastalarda oran %24 olarak bulunmuştur (48).

Randomize çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği meta-analizde; zamanlanmış PDE5 inhibitör kullanan hastalar ile, plasebo veya tedavi almamış hastaların karşılaştırması, zamanlanmış PDE5 inhibitör kullanan hastalar ile ihtiyaç halinde PDE5 inhibitörü kullanan hastaların karşılaştırması, zamanlanmış PDE5 inhibitör kullanan hastalar ile zamanlanmış intraüretral prostaglandin E1 kullanan hastaların karşılaştırılması yapılmıştır. Araştırmacılar sonuç olarak, PDE5 inhibitörü ile penil rehabilitasyon uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre potens açısından bir avantaj tespit etmediklerini belirtmişlerdir. Bununla birlikte inceledikleri çalışmalardan elde edilen verilerin mutlak bir sonuç ortaya koymada yetersiz kaldığını vurgulamışlardır (49).

Intrakavernozaal enjeksiyon

Intrakavernozaal enjeksiyonda, tek başına alprostadil yada, papaverin ve fentolaminli karışımlar kullanılmaktadır. Sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası intrakavernozaal olarak Alprostadilin haftada üç kez kullanımını araştıran çalışmada 30 hastaya cerrahi sonrası 12 hafta boyunca kavernozaal olarak alprostadil uygulanmış ve erektil fonksiyonun daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte; tedavi grubunda, penil nodül ve uzamış ereksiyon gibi yan etkiler yaklaşık %20 oranında rapor edilmiştir (32). Prabhu ve ark. tarafından yapılan çalışmada, penile rehabilitasyonda kavernozaal enjeksiyon uygulanan 135 hastanın 8 yıllık takibinde tatmin oranı %44 olarak bulunmuştur (50).

Vakum ereksiyon cihazı

Vakum ereksiyon cihazları, uyguladığı negatif basınç vasıtasıyla korporal sinüzoidleri genişleterek penis içine doğru kan akımını artıran cihazlardır. Özellikle

ler penis boyunu korumada etkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (51). Vakum cihazının penil rehabilitasyonda kullanımını araştıran hayvan çalışmaları, vakum ereksiyon cihazı kullanımının penis boyunu koruduğu ve ayrıca hypoxia-inducible faktör seviyesini düşürüp, endotelial NO sentaz ekspresyonunu ve düz kas/kollajen oranını artırdığı gösterilmiştir (52). Yine sıçanlarda yapılan çalışmada, oksijen saturasyonu penis flasid haldeyken %76.5 ölçülürken, vakum cihazı uygulaması sonrası %88.25 olarak ölçülmüştür. Vakum cihazı uygulaması sonrası korpus kavernozaumdaki kanın %62 oranında arteriyel, %38 oranında venöz kan olduğu gösterilmiştir (53).

Vakum cihazının kullanımını inceleyen ve 6 klinik çalışmayı derleyen meta-analiz sonucunda ise; radikal prostatektomi sonrası hastalarda, erken dönemde vakum ereksiyon cihazı kullanımının özellikle penis boyundaki küçülmeyi geri çevirmede kontrol grubuna göre 5.4 kat etkili olduğu gösterilmiştir (54). Bununla birlikte Köhler ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada, 6 aylık kullanım sonunda spontan ereksiyonları artırmadığı bulunmuştur (55). Avrupa Üroloji Kılavuzlarında ise, vakum ereksiyon cihazı tedavisinin, alternatif olarak hastaya sunulabileceği belirtilmektedir (8).

Şok dalga tedavisi

Düşük yoğunluklu şok dalga tedavisi (Li-ESWT) biyolojik olarak lokal neovaskülarizasyon ve anjiyogenez yolu ile etki gösterir. Li-ESWT'nin vasküler endotelial büyüme faktör ekspresyonunu artırdığı kanıtlanmıştır (56). Bu noktalara odaklanan Vardi ve ark. Li-ESWT'nin vaskülojenik ED'de etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini göstermiş, sonrasında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda da, Li-ESWT'nin vasküler erektil disfonksiyonda etkili olduğu anlaşılmıştır (57,58). Kavernozaal sinir hasarını simüle eden hayvan çalışmalarında da, erken dönemde Li-ESWT kullanımının intrakavernozaal basıncı, penil dokuda nNOS ihtiva eden sinir liflerinin sayısını ve dorsal sinirdeki Schwann hücrelerini artırdığı gösterilmiştir (59).

Li-ESWT'nin radikal prostatektomi sonrası ED'de etkinliğini araştıran ilk çalışma Frey ve ark. tarafından yayınlanmıştır (60). Onaltı hastayı dahil ettikleri pilot çalışmada, operasyon sonrası birinci ay ve birinci yılda IIEF-5 skorunda median artış miktarını +3.5 ve +1 olarak bulmuşlardır. Baccaglini ve ark. tarafından yapılan randomize klinik çalışmada ise, IIEF-5 skoru 17 ve üzerinde olan hasta sayısında anlamı bir fark tespit edilmemiş (%17.1'e karşı %22.2; $p = 0.57$), Li-ESWT'nin penil rehabilitasyonda kullanımı ile ilgili kesin bir sonuca varılamamıştır (61). Aynı şekile, radikal sistoprostektomi sonrası erektil fonksiyonda Li-ESWT'nin etkinliğini araştıran çalışmada da IIEF-5 skorunda istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (62). Diğer yandan, post-opertif erken Li-ESWT ve tadalafil uygulamasının kombine edildiği çalışmada ereksiyon sertlik skoru ≥ 3 olan hasta oranı tedavi grubunda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (4/39 - 12/41, $p = 0.034$) (63).

Kök hücre tedavisi

Radikal cerrahi sonrası ED'nin kök hücre ile tedavisinde hipotez, kök hücrelerin diferansiyasyon potansiyelini kullanarak kavernoöz sinirin restorasyonu ve erektil dokuların rehabilitasyonudur (64). Kök hücreler totipotent, pluripotent, multipotent yada unipotent olarak gruplandırılır ve ED araştırmalarında en sık kullanılan pluripotent hücreler vasküler ve nöral hücrelere değişim gösterebilen adipöz kaynaklı kök hücrelerdir (65). Bu kabiliyetleri dolayısıyla, Haahr ve ark. radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyondan fayda görmeyen 21 hastaya kök hücre tedavisi uygulamışlar, 12 aylık takip sonunda başlangıçta kontinan olan 14 hastanın 8'inde (%53) erektil fonksiyonun geri döndüğünü, tedavi başlangıcında inkontinans olan 7 hastanın ise hiçbirinde erektil fonksiyonun düzelmediğini rapor etmişlerdir (66). Kavernoöz sinir hasarı sonrası gelişen ED ile ilgili literatür sınırlı olsa da, hayvan çalışmalarında kök hücre tedavisinin faydası gösterilirken, insan çalışmalarında da umut vadeden sonuçlar mevcuttur (64).

Plateletten Zengin Plazma

Plateletten zengin plazma (Platelet-rich Plasma – PRP), hastanın kendi kanından elde edilen ve platelet konsantrasyonunun fizyolojik düzeyin dört katından fazla bir seviyeye ulaştığı otolog bir üründür. PRP, kök hücre toplanması, inflamatuvar cevabın düzenlenmesi, anjiyogenezin stimülasyonu ve nöronal rejenerasyon gibi bir çok rejeneratif olaydan sorumlu büyüme faktörlerini (VEGF, platelet-derived growth factor – PDGF, fibroblast growth factor – FGF) ihtiva etmektedir (67). PRP'nin ED tedavisinde özellikle de prostat kanseri tedavisi sonrası gelişen ED'de kullanımı ile ilgili kanıtlar zayıftır. Literatürdeki mevcut çalışmaların hiçbirisi, PRP'nin penil rehabilitasyonda kullanımını araştırmak için dizayn edilmemiştir (68).

Penil Rehabilitasyonda Alternatif Yöntemler

Radikal cerrahi sonrası penil rehabilitasyon amacı ile literatürde rapor edilmiş diğer yöntemler; penil vibratör sinir stimülasyonu, takrolimus tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, aerobik egzersiz ve pelvik taban egzersizleridir (69). Yakın zamanda yayınlamış meta-analizde 16 farklı farmakolojik ve non-farmakolojik rehabilitasyon stratejisi değerlendirilmiş ve sonuç olarak sadece erken dönemde başlanan günlük 100 mg sildenafil tedavisinin ameliyat öncesi erektil fonksiyona dönmede etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı meta-analizde en etkili strateji ise ilginç olarak pelvik taban egzersizleri bulunmuştur (70). Benzer şekilde başka bir sistematik derlemede, günlük sildenafil kullanımının erektil fonksiyona pozitif etki ettiği, günlük tadalafil kullanımının ise seksüel aktiviteyi ve cinsel ilişki kalitesini artırdığı gösterilmiştir (69).

Sonuç

Radikal pelvik cerrahiler sonrası, penil rehabilitasyon uygulamasının teorik olarak başarılı olma potansiyeli mevcuttur. Bununla birlikte çalışmalar arasındaki

sonuçlar çelişkilidir. Penil rehabilitasyonun standart olarak uygulanabilmesi için literatürdeki verilerin kanıta dayalı zeminde desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Orrason AW, Westerberg M, Garmo H, Lissbrant IF, Robinson D, Stattin P. Changes in treatment and mortality in men with locally advanced prostate cancer between 2000 and 2016: a nationwide, population-based study in Sweden. *BJU Int*. 2020 Jul;126(1):142–51.
- Almassi N, Cha EK, Vertosick EA, Huang C, Wong N, Dason S, et al. Trends in Management and Outcomes among Patients with Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Cystectomy from 1995 to 2015: The Memorial Sloan Kettering Experience. *J Urol*. 2020 Oct;204(4):677–84.
- Xiong X, Qiu S, Yi X, Jin K, Xu H, Lei H, et al. Effect of neurovascular bundle sparing radical cystectomy on post-operative continence and sexual function: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021 Jan;9(1):221–32.
- Walsh PC, Mostwin JL. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. *Br J Urol*. 1984 Dec;56(6):694–7.
- Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):418–30.
- Loh-Doyle JC, Bhanvadia SK, Han J, Ghodoussipour S, Cai J, Wayne K, et al. Patient Reported Sexual Function Outcomes in Male Patients Following Open Radical Cystoprostatectomy and Urinary Diversion. *Urology*. 2021 Nov;157:161–7.
- Saad M, Moschini M, Stabile A, Macek P, Lanz C, Prapotnich D, et al. Long-term functional and oncological outcomes of nerve-sparing and prostate capsule-sparing cystectomy: a single-centre experience. *BJU Int*. 2020 Feb;125(2):253–9.
- Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cileisiz NC, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol*. 2021 Sep;80(3):333–57.
- Clavell-Hernandez J, Ermeç B, Kadioğlu A, Wang R. Perplexity of penile rehabilitation following radical prostatectomy. *Turk J Urol*. 2019 Mar;45(2):77–82.
- Mulhall JP. Penile rehabilitation following radical prostatectomy. *Curr Opin Urol*. 2008 Nov;18(6):613–20.
- Carrier S, Zvara P, Nunes L, Kour NW, Rehman J, Lue TF. Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat. *J Urol*. 1995 May;153(5):1722–7.
- Sayre LM, Smith MA, Perry G. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Curr Med Chem*. 2001 Jun;8(7):721–38.
- Martínez-Salamanca JI, La Fuente JM, Martínez-Salamanca E, Fernández A, Pepe-Cardoso AJ, Louro N, et al. α 1A-Adrenergic Receptor Antagonism Improves Erectile and Cavernosal Responses in Rats With Cavernous Nerve Injury and Enhances Neurogenic Responses in Human Corpus Cavernosum From Patients With Erectile Dysfunction Secondary to Radical Prostatectomy. *J Sex Med*. 2016 Dec;13(12):1844–57.
- Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, Yang DY, Hyun JS, Champion HC, et al. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl*. 2003 Apr;24(2):239–45.
- Polascik TJ, Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy: the influence of accessory pudendal arteries on the recovery of sexual function. *J Urol*. 1995 Jul;154(1):150–2.
- Droupy S, Hessel A, Benoît G, Blanchet P, Jardin A, Giuliano F. Assessment of the functional role of accessory pudendal arteries in erection by transrectal color Doppler ultrasound. *J Urol*. 1999 Dec;162(6):1987–91.
- Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):179–92.
- User HM, Hairston JH, Zelnor DJ, McKenna KE, McVary KT. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol*. 2003 Mar;169(3):1175–9.
- Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol*. 2012 Aug;62(2):261–72.
- Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol*. 2000 Dec;164(6):1929–34.
- Pedraza AM, Pandav K, Menon M, Khera M, Wagaskar V, Dovey Z, et al. Current strategies to improve erectile function in patients undergoing radical prostatectomy-intraoperative scenario. *Urol Oncol*. 2022 Mar;40(3):79–86.
- Nguyen LN, Head L, Witiuk K, Punjani N, Mallick R, Cnossen S, et al. The Risks and Benefits of Cavernous Neurovascular Bundle Sparing during Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2017 Oct;198(4):760–9.
- Ihsan-Tasci A, Simsek A, Dogukan-Torer MB, Sokmen D, Sahin S, Bitkin A, et al. Oncologic results, functional outcomes, and complication rates of transperitoneal robotic assisted radical prostatectomy: single centre's experience. *Actas Urol Esp*. 2015 Mar;39(2):70–7.
- Potdevin L, Ercolani M, Jeong J, Kim IY. Functional and oncologic outcomes comparing interfascial and intrafascial nerve sparing in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomies. *J Endourol*. 2009 Sep;23(9):1479–84.
- Lantz A, Bock D, Akre O, Angenete E, Bjartell A, Carlsson S, et al. Functional and Oncological Outcomes After Open Versus Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localised Prostate Cancer: 8-Year Follow-up. *Eur Urol*. 2021 Nov;80(5):650–60.
- Haese A, Knipper S, Isbarn H, Heinzer H, Tilki D, Salomon G, et al. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU Int*. 2019 Jun;123(6):1031–40.

27. Bock D, Nyberg M, Lantz A, Carlsson SV, Sjöberg DD, Carlsson S, et al. Learning curve for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a large prospective multicentre study. *Scand J Urol*. 2022 May 12;1–9.
28. Bravi CA, Tin A, Benfante N, Salonia A, Briganti A, Montorsi F, et al. Comparison of Two Methods for Assessing Erectile Function Before Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol*. 2021 Apr;4(2):323–6.
29. Muñoz-Rodríguez J, Hannaoui N, Domínguez A, Centeno C, Parejo V, Rosado MA, et al. Impact of the baseline study with penile doppler ultrasound in patients with prostate cancer before radical prostatectomy. *Actas Urol Esp*. 2019 Mar;43(2):84–90.
30. Kadioğlu A, Ortaç M, Brock G. Pharmacologic and surgical therapies for sexual dysfunction in male cancer survivors. *Transl Androl Urol*. 2015 Apr;4(2):148–59.
31. Schover LR. Sexual rehabilitation after treatment for prostate cancer. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3 Suppl):1024–30.
32. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1408–10.
33. Zippe CD, Kedia AW, Kedia K, Nelson DR, Agarwal A. Treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy with sildenafil citrate (Viagra). *Urology*. 1998 Dec;52(6):963–6.
34. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2004 Feb;171(2 Pt 1):771–4.
35. Teloken P, Mesquita G, Montorsi F, Mulhall J. Post-radical prostatectomy pharmacological penile rehabilitation: practice patterns among the international society for sexual medicine practitioners. *J Sex Med*. 2009 Jul;6(7):2032–8.
36. Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulhall JP. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol*. 2009 Feb;55(2):334–47.
37. Magheli A, Burnett AL. Erectile dysfunction following prostatectomy: prevention and treatment. *Nat Rev Urol*. 2009 Aug;6(8):415–27.
38. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Sharma R, Goyal KK, Montague DK, et al. Long-term effect of sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: 3-year follow-up. *Urology*. 2003 Jul;62(1):110–5.
39. Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2004 Sep;172(3):1036–41.
40. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, Lipshultz LI, Siegel R, Montorsi F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res*. 2008 Oct;20(5):479–86.
41. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2008 Oct;54(4):924–31.
42. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, Mulhall J, Moncada I, Patel HRH, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (RE-ACTT). *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):587–96.
43. Kadioğlu A, Ortaç M, Dinçer M, Brock G. Tadalafil therapy for erectile dysfunction following prostatectomy. *Ther Adv Urol*. 2015 Jun;7(3):146–51.
44. Mulhall JP, Burnett AL, Wang R, McVary KT, Moul JW, Bowden CH, et al. A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol*. 2013 Jun;189(6):2229–36.
45. Della Camera PA, Tellini R, Cito G, Rastrelli G, Maggi M, Chini T, et al. Efficacy and safety of avanafil 200 mg versus sildenafil 100 mg in the treatment of erectile dysfunction after robot-assisted unilateral nerve-sparing prostatectomy: A prospective multicentre study. *Urologia*. 2020 Feb;87(1):23–8.
46. Mulhall JP, Parker M, Waters BW, Flanigan R. The timing of penile rehabilitation after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy affects the recovery of erectile function. *BJU Int*. 2010 Jan;105(1):37–41.
47. Noh TI, Shim JS, Kang SG, Cheon J, Lee JG, Kang SH. Efficacy of Tadalafil in Penile Rehabilitation Started Before Nerve-Sparing Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Double-Blind Pilot Study. *Sex Med*. 2022 Jun;10(3):100508.
48. Osadchiy V, Eleswarapu SV, Mills SA, Pollard ME, Reiter RE, Mills JN. Efficacy of a preprostatectomy multi-modal penile rehabilitation regimen on recovery of postoperative erectile function. *Int J Impot Res*. 2020 May;32(3):323–8.
49. Philippou YA, Jung JH, Steggall MJ, O'Driscoll ST, Bakker CJ, Bodie JA, et al. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 23;10:CD012414.
50. Prabhu V, Alukal JP, Laze J, Makarov DV, Lepor H. Long-term satisfaction and predictors of use of intracorporeal injections for post-prostatectomy erectile dysfunction. *J Urol*. 2013 Jan;189(1):238–42.
51. Pahlajani G, Raina R, Jones S, Ali M, Zippe C. Vacuum erection devices revisited: its emerging role in the treatment of erectile dysfunction and early penile rehabilitation following prostate cancer therapy. *J Sex Med*. 2012 Apr;9(4):1182–9.
52. Yuan J, Lin H, Li P, Zhang R, Luo A, Berardinelli F, et al. Molecular mechanisms of vacuum therapy in penile rehabilitation: a novel animal study. *Eur Urol*. 2010 Nov;58(5):773–80.
53. Lin HC, Yang WL, Zhang JL, Dai YT, Wang R. Penile rehabilitation with a vacuum erectile device in an animal model is related to an antihypoxic mechanism: blood gas evidence. *Asian J Androl*. 2013 May;15(3):387–90.
54. Qin F, Wang S, Li J, Wu C, Yuan J. The Early Use of Vacuum Therapy for Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Mens Health*. 2018 Nov;12(6):2136–43.

55. Köhler TS, Pedro R, Hendlin K, Utz W, Ugarte R, Reddy P, et al. A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):858–62.
56. Aicher A, Heesch C, Sasaki K ichiro, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation.* 2006 Dec 19;114(25):2823–30.
57. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2010 Aug;58(2):243–8.
58. Ortac M, Özmez A, Cilesiz NC, Demirelli E, Kadioğlu A. The impact of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of young patients with vasculogenic mild erectile dysfunction: A prospective randomized single-blind, sham controlled study. *Andrology.* 2021 Sep;9(5):1571–8.
59. Li H, Matheu MP, Sun F, Wang L, Sanford MT, Ning H, et al. Low-energy Shock Wave Therapy Ameliorates Erectile Dysfunction in a Pelvic Neurovascular Injuries Rat Model. *J Sex Med.* 2016 Jan;13(1):22–32.
60. Frey A, Sønksen J, Fode M. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. *Scand J Urol.* 2016;50(2):123–7.
61. Baccaglini W, Pazeto CL, Corrêa Barros EA, Timóteo F, Monteiro L, Saad Rached RY, et al. The Role of the Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: A Randomized Clinical Trial. *J Sex Med.* 2020 Apr;17(4):688–94.
62. Zewin TS, El-Assmy A, Harraz AM, Bazeed M, Shokeir AA, Sheir K, et al. Efficacy and safety of low-intensity shock wave therapy in penile rehabilitation post nerve-sparing radical cystoprostatectomy: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol.* 2018 Nov;50(11):2007–14.
63. Jang SW, Lee EH, Chun SY, Ha YS, Choi SH, Lee JN, et al. Comparison of the efficacy of the early LI-SWT plus daily tadalafil with daily tadalafil only as penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2022 Mar 28;
64. Wani MM, Rai BP, Webb WR, Madaan S. Is there a role for stem cell therapy in erectile dysfunction secondary to cavernous nerve injury? Network meta-analysis from animal studies and human trials. *Ther Adv Urol.* 2022 Dec;14:17562872221087000.
65. Pedraza AM, Pandav K, Menon M, Khera M, Wagaskar V, Dovey Z, et al. Current strategies to improve erectile function in patients undergoing radical prostatectomy - postoperative scenario. *Urol Oncol.* 2022 Mar;40(3):87–94.
66. Haahr MK, Harken Jensen C, Toyserkani NM, Andersen DC, Damkier P, Sørensen JA, et al. A 12-Month Follow-up After a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open-Label Phase I Clinical Trial. *Urology.* 2018 Nov;121:203.e6–203.e13.
67. Scott S, Roberts M, Chung E. Platelet-Rich Plasma and Treatment of Erectile Dysfunction: Critical Review of Literature and Global Trends in Platelet-Rich Plasma Clinics. *Sex Med Rev.* 2019 Apr;7(2):306–12.
68. Chung E. Regenerative technology to restore and preserve erectile function in men following prostate cancer treatment: evidence for penile rehabilitation in the context of prostate cancer survivorship. *Ther Adv Urol.* 2021 Dec;13:17562872211026420.
69. Nicolai M, Urkmez A, Sarikaya S, Fode M, Falcone M, Albersen M, et al. Penile Rehabilitation and Treatment Options for Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy and Radiotherapy: A Systematic Review. *Front Surg.* 2021;8:636974.
70. Sari Motlagh R, Abufaraj M, Yang L, Mori K, Pradere B, Laukhtina E, et al. Penile Rehabilitation Strategy after Nerve Sparing Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Urol.* 2021 Apr;205(4):1018–30.

Meme veya kastrasyona dirençli prostat kanserinden kemik metastazları olan hastalarda kemik hedefli ajanların 4 haftalık ve 12 haftalık aralıklarla uygulanmasının karşılaştırılması

Ahmet Tüfekçi

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

A randomised trial of 4- versus 12-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer

Mark Clemons, Michael Ong, Carol Stober, Scott Ernst, Christopher Booth, Christina Canil, Mihaela Mates, Andrew Robinson, Phillip Blanchette, Anil Abraham Joy, John Hilton, Olexiy Aseyev, Gregory Pond, Ahwon Jeong, Brian Hutton, Sasha Mazzarello, Lisa Vandermeer, Igal Kushnir, Dean Fergusson, European Journal of Cancer, 2021, 132-140.

Meme ve kastrasyon dirençli prostat kanseri(KRPCa) tanılı, kemik metastazı olan hastalarda kemik hedefli ajanların(kha) kullanımı semptomatik iyileşme sağlamaktadır. Bu ajanların sağ kalım açısından etkisi olmayıp morbidite, ağrı ve yaşam kalitesi üzerine etki-

lidirler. Literatürde çeşitli çalışmalarda; pamidronat, zoledronat ve denosumab ile yapılan 4 ve 12 haftalık aralıklarla uygulamalı dozlarda benzer etkinlik oranları bulunmuş.

Bu çalışmada hastalar yaşam kalitesi, ağrı özelliği, semptomatik iskelet problemleri ve toksisite açısından değerlendirilmiş.

Hastalar ve Yöntem

Çalışma Kanada'da 5 merkezde randomize ve kontrollü olarak gerçekleştirilmiş. Çalışmaya kemik metastazı olan meme kanserli ve KRPCa'lı hastalar dahil edilmiş. Hali hazırda kha kullanan veya yeni kullanıma başlayacak hastalarda çalışmaya dahil edilmiş.

Hastalara kullanılacak ajan seçimi randomizasyon öncesinde yapılmış ve tedaviyi düzenleyen hekime bırakılmış. Hastalara kılavuz önerisi doğrultusunda kalsiyum ve d vitamini desteği de başlanmış.

Çalışmada ilk amaç olarak, başlangıçtan sonraki 1 yıl içinde hastalardaki HRQoL(sağlık ilişkili yaşam kalitesi) puanlarındaki değişimin değerlendirilmesi belirlenmiştir. Hastalar bu açıdan başlangıçta, 12, 24, 36 ve 48. haftalarda değerlendirilmiştir.

İkincil olarak; fiziksel fonksiyon, ağrı bölgesi ve karakteristiği, semptomatik iskelet olaylarının (kemiğe radyoterapi, yeni patolojik kırık, omurilik bası semptomları, tümöre bağlı kemik cerrahisi, hiperkalsemi) ortaya çıkması değerlendirilmiş ve bunlar kümülatif insidans olarak sunulmuş. Fiziksel fonksiyonun değerlendirilmesi için EORTC QLQ C30 (Questionnaire developed to assess the quality of life of cancer patients), ağrı bölgesi ve karakteristiğinin değerlendirilmesi için EORTC QLQ BM22 testleri kullanılmış.

Sonuçlar

Çalışmada 3 Ağustos 2016 - 5 Haziran 2018 tarihleri arasında 263 hasta değerlendirilmiş. Bunlardan 133 hasta (%50,6) 4 haftalık, 130 hasta (%49,4) 12 haftalık aralıklı tedaviye randomize edilmiş. Hastaların %60,8

(160) i meme kanseri, %39,2(103) si prostat kanseri tanılmış. Hastaların ortanca hasta yaşı ise 68 imiş.

Çalışmada 148 hasta denosumab, 63 hasta zoledronat, 52 hasta pamidronat kullanımı ile değerlendirilmiş. Bu hastalardan 136(% 51,7) sının daha önce kemik hedefli ajan kullanımı olmamış.

Bu merkezlerde tedavi amaçlı transtuzumab alan hastalarda protokol kolaylığı sağlaması açısından, 4 haftalık grupta olanların 3 veya 6 hafta ara ile kha kullanımına onay verilmiş. 201 hasta 1 yıllık çalışmayı tamamlayabilmiş. Hastalardan 54'ü ölüm, 5'i tedaviyi reddetme veya çalışmadan ayrılma talebi, 3'ü ise takiplere devam etmemesi sebebiyle değerlendirme dışında bırakılmış.

Yapılan ölçümlerde ortalama fiziksel işlevsellik skoru açısından her 2 grup arasında anlamlı fark bulunmamış. Her iki grup kıyaslandığında, ağrılı bölgelerin sayısı ve ağrı özelliklerinde anlamlı fark gözlenmemiş. Yaşam kalitesi skorları açısından bakıldığında ise 4 haftalık gruptaki hastalar tüm ölçümlerde diğer gruptan daha yüksek puan almış ancak bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış.

Tablo 1. Klinik son nokta verileri

Primer sonlanım noktası	4 Haftalık	12 Haftalık	P değeri	Tahmini Fark (%95 CI)
Fiziksel fonksiyonlardaki ortalama değişim	-6.4 (1.3)	-4.5(1.3)	0.2	-1.9 (-4.8, 1.0)
Sekonder sonlanım noktaları				
Ağrı bölgelerindeki ortalama değişim	3.4 (1.1)	2.8 (1.1)	0.61	0.6 (-1.8, 3.0)
Ağrı karakteristiklerindeki ortalama değişim	1.1 (1.5)	0.2(1.5)	0.59	0.9 (-2.5, 4.3)
Sağlık ilişkili yaşam kalitesi skorlarındaki ortalama değişim	-7.4(1.5)	-2.7(1.5)	0.006	-4.7 (-8.0, -1.3)
Maksimum ağrı skorları				
0	14(11.9)	17(16.4)	0.062	
1-4 Arası	87(73.7)	58(55.6)		
5 ve üzeri	17(14.4)	29(27.9)		
Ortalama	2.6(1.9)	3.2(2.4)		0.5(-0.0, 1.1)
İlk semptomatik iskelet problemi	8(6.0)	13(10.0)	0.27	4.0(-2.6, 10.5)
Kemiğe radyoterapi	5	11		
Patolojik kırık	2	0		
Kemiğe cerrahi	0	0		
Spinal kord basısı	0	1		
Hiperkalsemi	1	1		
İlk semptomatik iskelet problemine kadar geçen süre				
Semptomatik iskelet problemlerinin 1 yıllık ümülatif insidansı (%95 CI)	7.6(4.3, 10.9)	16.6(12.0, 21.2)	0.27	1.6(0.7, 4.0)

CI: Confidence intervals

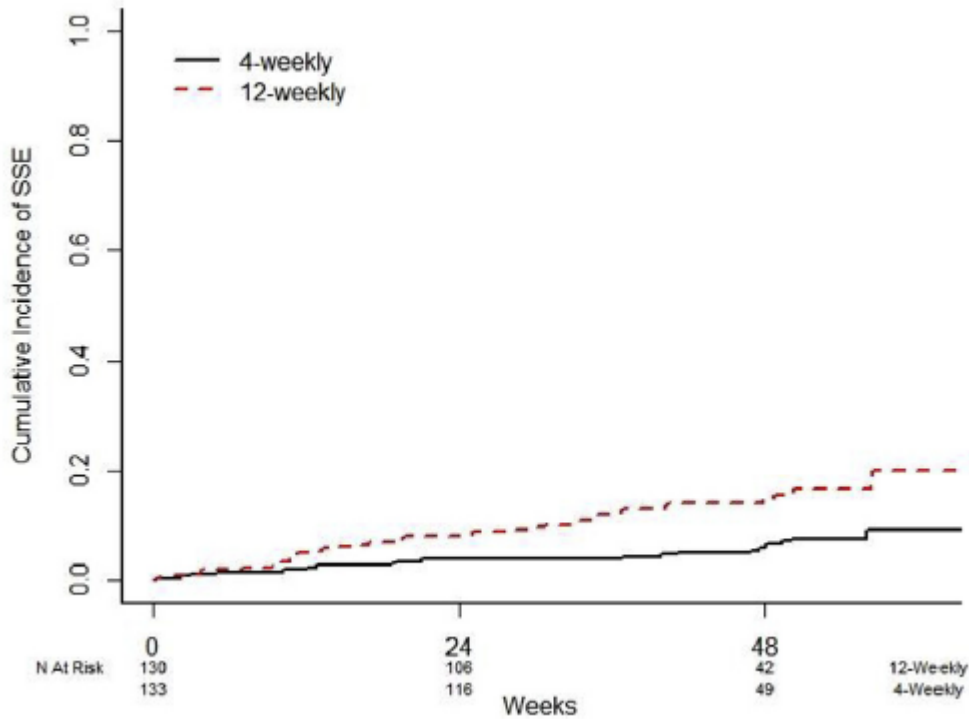
Tablo 2. EORTC QLQ C30 fiziksel fonksiyon değerlendirilmesi kullanılarak; tümör çeşidi, kha kullanım çeşidi ve kanser türüne göre kendi içlerinde 4 veya 12 haftalık doz aralığında kıyaslanması.

	4 Hafta	12 Hafta	P Değeri	Güven aralığı (%95 CI)
Tüm hastalar	-3.7 (22.7)	-4.7 (24.1)	0.69	-1.0 (-8.1, 6.0)
Daha önce kha kullanımı olmayan	-3.9 (27.4)	-10.6 (27.8)	0.46	-6.7 (-18.8, 5.3)
Daha önce kha kullanımı olan	-3.5 (19.0)	3.1 (15.1)	0.071	6.6 (-0.6, 13.8)
Denosumab	-5.8 (28.9)	-4.0 (26.1)	0.28	1.7 (-8.3, 11.8)
Pamidronat	2.1 (23.7)	-12.1 (23.8)	0.13	-14.2 (-30.6, 2.2)
Zoledronat	-3.7 (18.5)	0.0 (18.2)	0.59	3.7 (-8.1, 15.4)
Meme kanseri	1.1 (21.5)	-5.4 (24.6)	0.40	-6.5 (-15.1, 2.2)
Prostat kanseri	-14.5 (21.9)	-3.5 (23.5)	0.052	11.0 (-0.9, 23.0)

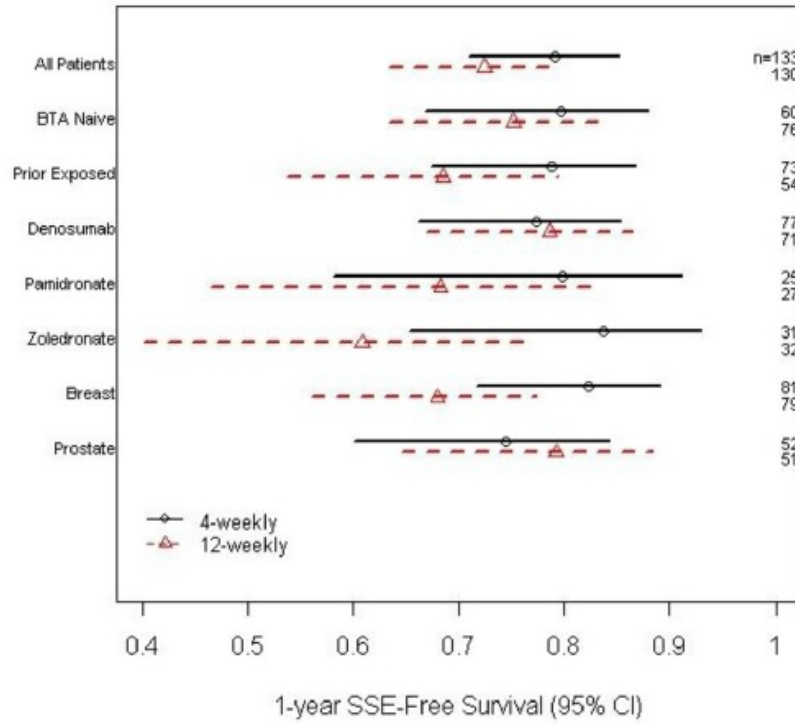
CI: Confidence intervals

Çalışmada; daha önce tedavi alan veya ilk kez başlayan hastalar, meme kanserli, KRPCa tanılı hastalar, spesifik tedavi alan gruplar fiziksel fonksiyon açısından kendi içlerinde de kıyaslanmış ve yine bu noktalarda anlamlı fark bulunmamış.

Dört haftalık grupta hastaların %79,1 in de, 12 haftalık grupta ise %72,4 ünde 1 yıllık takiplerde semptomatik iskelet olayı izlenmemiş olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış ($p=0,65$). Alt gruplara bakıldığında ise yine bu açıdan istatistiksel anlamlı fark bulunmamış.



Grafik 1. Semptomatik iskelet problemlerinin kümülatif insidansı
SSE: Semptomatik iskelet olayları



Grafik 2. Semptomatik iskelet problemi yaşanmadan geçen 1 yıllık sürelerin karşılaştırılması

SSE: Semptomatik iskelet olayları

BTA: Kemik hedefli ajan

CI: Confidence interval

Bir yıllık takip sırasında 12 haftalık grupta toplam 44 semptomatik iskelet problemi kaydedilmiş ve hasta başına ortalama 0,34 olarak hesaplanmış. Ayrıca hasta başına maksimum 5 semptomatik iskelet problemi kaydedilmiş. 4 haftalık grupta da yine 44 semptomatik iskelet olayı kaydedilmiş ve hasta başına 0,33 olarak hesaplanmış, hasta başına maksimum 5 semptomatik iskelet problemi kaydedilmiş.

Çene kemik nekrozu, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği açısından da her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış. Ayrıca Ottawa hastanesinde denosumab alan KRPCa tanılı 51 hasta hipokalsemi açısından da değerlendirilmiş olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış (4 haftalık grupta %31, 12 haftalık grupta %40).

Tartışma ve Yorum

Bu çalışma yaygın olarak kullanılan kemik hedefli ajanların 4-12 haftalık aralıklarla uygulanma dozla-

rının etkisinin değerlendirildiği ilk prospektif randomize kontrollü çalışma özelliği taşımakta. Çalışmada fiziksel fonksiyonlardaki değişiklik öncelikli değerlendirme olarak seçilmiş.

Çalışmada hem birincil sonuçlarda hem ikincil sonuçlarda 4-12 haftalık gruplar arasında fark bulunmamış ve bu durum daha önce zoledronatın eskalasyonunu azaltmayı hedefleyen çalışmalarda ki sonuçlar ile benzer bulunmuş. Yine bu çalışma pamidronat ve denosumab'ın da doz eskalasyonunun azaltılabileceği konusunda literatüre katkı sağlamakta.

Çalışmada hem meme hem KRPCa tanılı kemik metastazlı hastalarda kha kullanım sıklığının azaltılmasının makul bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiş. Bu bulgu var olan COVID-19 pandemisi nedeniyle, hastane başvuruları sayısını güvenli bir şekilde azaltılmasını desteklemesi sebebiyle önem taşımaktadır.

Çalışmada 1 yıllık semptomatik iskelet problemi yaşamadan sağkalım 4 haftalık grupta %79,2 iken 12 haftalık grupta %72,4 olup kümülatif insidansa olarak bakıldığında ise 4 haftalık grupta %7,6 12 haftalık grupta %16,6 bulunmuş. Her iki grup arasında fark olmasına rağmen bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış.

Bu çalışmada yaşam kalitesi değerlendirmesi sonuçları açısından 4-12 haftalık Kha kullanımı açısından fark bulunamamış olup bu sonuç daha önce zoledronat kullanımı doz eskalasyon çalışmaları ile

tutarlı bulunmuş. Sonuç olarak 12 haftalık aralıklarla kha kullanımının standart haline getirilmesinin hem hastalara hem sağlık sistemine önemli ölçüde fayda sağlayabileceği vurgulanmış.

Sonuç olarak; kemik metastazı olan meme kanserli ve KRPCa tanılı hastalarda kha kullanımının doz aralığının güvenle artırılabilceği, vurgulanmış. Bu sonuç özellikle içinde bulunduğumuz COVID-19 pandemisi sürecinde hastaların hastane başvurularının güvenli bir şekilde azaltılmasına yardımcı olacaktır.

Süt Tüketimi ve Prostat Kanseri: Sistemik Derleme

Çeviri: Ömer Turğut

Besni Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Milk consumption and prostate cancer: a systematic review

Sargsyan A, Dubasi HB. World J Mens Health. 2021 Jul;39(3):419-428.

Giriş

Tedavideki ilerlemelere rağmen, prostat kanserine (PCa) bağlı ölüm oranları ABD’de yüksektir. Cerrahi tedaviler hastalığın ilerlemesini azaltmada önemli bir rol oynayabilirken, prostatektomi izlem ile karşılaştırıldığında, lokalize PCa’ya bağlı mortaliteyi önemli ölçüde azaltmayabilir (1).

Global kanser insidansı verileri, PCa’nın erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser olduğunu ve her yıl 1/2 milyon yeni vaka bildirildiğini ortaya koymaktadır (2). Prostat kanserinin küresel yüküne bakıldığında, 2030 yılına kadar 1,7 milyon yeni vaka olacaktır (3). Gelişmekte olan ülkelerdeki insidans oranları artmaya devam ederken, ölüm oranları nispeten istikrarlı bir seviyede kalmaktadır (4). 42 ülkeden elde

edilen verilerle PCa insidansını araştıran bir derlemede, süt tüketimi ile PCa insidansı arasında bir korelasyon olabileceği öne sürülmüştür (5). Song Y ve ark. yapmış olduğu çalışmada, süt ve kalsiyum içerikli gıda tüketiminde daha yüksek oranda PCa geliştiği, düşük yağlı süt tüketiminde lokalize, tam yağlı süt tüketiminde ise hastalığın daha agresif formu görülmüştür (6).

Süt ürünlerinin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) konsantrasyonunu yükseltmesi sonucu PCa’ya neden olduğu gösterilmiştir (7). Başka bir çalışmada ise süt ürünlerindeki yüksek yağ içeriği, c-peptid konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir (8). Lu ve ark. (9) tarafından yürütülen meta-analizde, tam yağlı süt tüketiminin PCa mortalitesini artırdığını görülmüştür. Başka bir meta-analizde ise, yüksek oranda tam yağlı ve az yağlı sütün PCa riskinin artmasına neden olabileceği görülmüştür (10). İsveçli erkekler üzerinde yapılan bir araştırma, tam yağlı süt tüketimi ile hastalığın progresyonu arasında pozitif bir ilişki olduğunu, az yağlı süt tüketimiyle ise lokalize PCa hastalarında mortalitenin azaltılabileceğini öne sürmüştür (11). Tam yağlı sütün PCa gelişmesine ne-

den olabileceğini gösteren veriler oldukça inandırıcı görünebilir olsa da, yağsız veya az yağlı sütün etkileri net değildir.

Prostat kanseri ve süt tüketimi arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda epidemiyolojik ve ekolojik çalışma vardır. Bu konuyu daha fazla araştırmak için ise az sayıda deneysel çalışma yapılmıştır. Prostat kanseri gelişimi östrojen düzeylerinden etkilenebilir (12). Sütün kandaki estron ve progesteron seviyelerinde artışa neden olabileceği öne sürülmüştür (13). Bazı yazarlar, modern ticari süt üretim yöntemleri ile sütte östrojen seviyelerinin yükseldiğini ve bunun da daha yüksek oranda kansere yol açabileceğini göstermiştir (14). Östrojen, sütteki PCa'ya neden olabilecek tek bileşik değildir. Süt proteini olan kazinin PCa hücrelerinin proliferasyonunu uyarabileceğini düşündüren çalışma da vardır (15). Farklı olarak sütün diğer bazı kanserlerden koruduğuna dair kanıtlarda vardır. Örneğin; okul sütü programlarına katılımın, kolorektal kanser gelişimini azalttığı gösterilmiştir (16). Süt esansiyel amino asitler, vitaminler ve kalsiyum sağlar. Hâlâ dünya çapında sağlıklı beslenmenin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir. Süt tüketiminin belirli sağlık yararları vardır ve sütü diyetten tamamen çıkarmak için klinik öneriler uygun değildir. Şu anda, PCa gelişme riskini etkileyecek süt ürünleri tüketimine ilişkin klinik öneriler bulunmamaktadır. Geçmişte benzer nitelikte birkaç çalışma yapılmıştır (10,17-19). Ancak, bu çalışmalarda sadece süte odaklanılmamış olup, PCa gelişimi ile; genel diyet, süt ürünleri ve D vitamini tüketimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu sistematik derlemede, konuyla ilgili Mayıs 2020 ve öncesinde yayınlanan tüm güncel, kanıt içeren çalışmalar dahil edildi.

Materyal ve Metod

1. Araştırma stratejisi

Bu derleme, Sistematik Derleme ve Metanaliz için Tercih Edilen Raporlama Ögeleri (PRISMA) guideline'a göre yürütüldü. Literatür taraması PubMed ve CINAHL (1982 - Mayıs 2020) kullanılarak yapıldı. Arama "prostat kanseri", "prostat kanseri ris-

ki", "süt", "süt tüketimi", "süt ürünleri" ve "süt ürünleri tüketimi" anahtar kelimeleri kullanıldı (Tablo 1) (5,11,20-36).

2. Tarama ve veri toplama

Başlıklar ve özetler iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak tarandı. Dahil etme kriterleri karşılandıysa, makalenin tamamı incelendi. Yazar, çalışma yılı, çalışmanın coğrafi konumu, çalışma türü, çalışma katılımcıları, çalışmaya katılanların sayısı, sonuçlar ve (varsa) bulunan ilişkiler hakkında bilgiler toplandı.

3. Çalışma seçimi

Dahil edilme kriterleri; 1981-2020 yıllarında, tam metin, İngilizce yazılmış, süt tüketimi ile PCa riski arasında ilişkiyi değerlendiren, risk oranı (RR), tehlike oranı (HR) ve olasılık oranı (OR) içeren çalışmalar dahil edildi. Bitki bazlı süt ürünlerinin etkilerini araştıran makaleler ve genomik çalışmalar arama harici tutuldu. Seçilmiş çalışmalar, bias riski açısından The Cochrane Collaboration aracı kullanılarak değerlendirildi (37).

Bulgular

Sistematik derlemeye dahil edilen 20 çalışmanın üçü ekolojik çalışmaydı. Ekolojik çalışmalardan biri, 1986'da 41 ülkede PCa ölüm oranlarını 1983 için makro-besin arz değerleriyle karşılaştırmıştır. İkinci ekolojik çalışmada, 42 ülkeden kanser insidansı ve ölüm verileri, bu ülkelerdeki diyet uygulamaları ile karşılaştırılmıştır. Üçüncü ekolojik çalışmada ise, 71 ülkeden yaşa standartlaştırılmış kanser ölüm oranları, gıda tüketim verileriyle karşılaştırılmıştır. 7 prospektif kohort çalışması ve 8 vaka-kontrol çalışması vardı. Dahil edilen çalışmaların çoğu ABD'de yapılmıştır. Çalışmaların çoğu süt tüketimi ve PCa riski ilişkisini incelerken, bazı araştırmalar ise diğer süt ürünlerini de içeriyordu.

1. Yağsız süt

Park ve ark. (22), yağsız süt tüketimi ile PCa arasında bir ilişki bulmuş fakat diğer süt ve süt ürünlerinin

Tablo 1. Sistematiik derlemeye dahil edilen çalışmaların zellikleri

Yazar/alışma yılı/ülke	çalışma grubu/veri kaynağı	çalışma metodu ve boyutu	Maruziyet değerlendirme için veri toplama yöntemi	Sonuç ilişkisi
Park et al (2007) (22)/1995–2001/USA	Amerikan Emekliler Derneği yeleri: 50-71 yaş	Kohort alışma 293,888 erkek	Gıda tüketimi anketi	Yağsız süt tüketimi ile ileri evre PCa riskinde artış (≥ 2 ve 0 porsiyon/g $p=0.01$)
Grant (1999) (23)	1986'da 41 ülkede çeşitli yaş grupları için ölüm verileri	Ekolojik alışma	Gıda tüketimi anketi	Yağsız süt 65-74 yaş erkekler için risk faktörü $p<0.001$
Ambrosini et al (2008) (27)/2001–2002/ Australia	Avustralya kanser kayıtları: 45-75 yaş rastgele tespit edilen PCa vakaları	Vaka-kontrol çalışması 546 vaka ve 447 kontrol	Anket	Az yağlı/yağsız süt tüketiminde lokalize PCa riskinde önemli artış, $p=0.02$
Downer et al(2017) (11)/1991-2011/Sweden	Orebro ilçesi PCa hastaları vaka-kontrol alışması	Kohort alışma, 525 PCa hasta	68 maddelik gıda tüketim anketi	yağlı süt alımı (≥ 3 ve <1 porsiyon/g), PCa mortalitesinde artış, $p=0.03$
Bosetti et al (2004) (31)/1991–2002/Italy	1991-2002 yıllarında, <75 yaş, bütün PCa hastalar	Vaka-kontrol çalışması, 1294 hasta 1451 kontrol	Diyete yönelik anket	Süt ve süt ürünleri tüketimi ile PCa'da artış
Deneo-Pellegrini et al (2012) (26) 1996-2004/Uruguay	40-89 yaş, PCa tanısı olan, sigara/alkol/diyet öyküsü olmayan hastalar	Vaka-kontrol çalışması, 326 hasta 652 kontrol	Sosyo-demografik ve 64 maddelik gıda tüketim anketi	Tam yağlı süt tüketimi ile PCa riski nde artış $p\leq 0,0001$
Slattery et al (1990) (28)/1984-1985 Utah	45-75 yaş arası PCa olan ve >65 yaş rastgele seçilmiş kontrol grubu	Vaka- kontrol çalışması, 468 vaka 891 kontrol grubu	Adölesan ve yetişkin dönemdeki diyet, medikal ve aile öyküsü anketi	Tam yağlı süt ile artımı PCa riski var.45-67 yaş, 68-74 yaşlılarda fark gözlenmedi
Ganmaa et al (2002) (5)/1988–1992/ 42 ülke	42 ülkede prostat ve testis kanseri olan hastalar	Ekolojik alışma ve mortalite verileri	5 kıtada gıda tüketimi araştırması	Süt, PCa mortalitesi ile ilişkili
Colli and Colli et al (2006) (32)/ 71 lke	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, yaşa göre kanser oranları ve gıda tüketim verileri karşılaştırıldı.	Ekolojik alışma, 71 ülkede kanser mortalite verileri	Gıda tüketimi verileri ve kanser ölüm oranı (GLOBOCAN)	PCa mortalitesi ile hayvansal yağ, süt, şeker ve alkol arasında korelasyon görüldü
Torniaainen et al (2007) (21)/2001–2003/Sweden and Finland	Tampere Üniv. PCa hastalarından DNA rnekleri	Vaka-kontrol alışması, İsveç:2876 vaka,1821 kontrol Finlandiya:1229 vaka, 473 kontrol	Anket	Yüksek oranda az yağlı süt alımı ile (3 bardak veya daha fazla) PCa riskinin arttığı görüldü
De Stefani et al (1995) (33)/1998–1994/Uruguay	Ulusal Onkoloji Enstitüsü'nde PCa ve diğer neoplastik durumu olan hastalar	Vaka-kontrol çalışması, 156 vaka 302 kontrol	Rutin hasta görüşme kaydı	PCa insidansı; bira, et ve süt tüketimi ilişkili görüldü
Mettlin et al (1990) (25)/1982–1990/ USA	RPMI hastaları (Roswell Park Memorial Institute)	Vaka-kontrol çalışması, 3334 vaka 1300 kontrol	Günlük süt tüketim anketi (bardak miktarı ve yağ oranına göre)	PCa ile tam yağlı süt tüketimi arasında ilişki görülmedi
Talamini et al (1986) (36)/1980-1983/Italy	Pordenone Onkoloji Departmanı PCa hastaları	Vaka-kontrol çalışması, 166 vaka 202 kontrol	Sosyo-demografik faktörler, yaşam tarzı ve diyet anketi	Süt veya peynir tüketimi ile PCa riskinde artış var

Tablo 1. Devamı

Yazar/çalışma yılı/ülke	Çalışma grubu/veri kaynağı	Çalışma metodu ve boyutu	Maruziyet değerlendirme için veri toplama yöntemi	Sonuç ilişkisi
Torfadottir et al (2012) (34)/1967-1987/İceland	İzlanda Kalp Derneği hastaları	Prospektif kohort çalışma, 2268 katılımcı	Gıda tüketimi ve beslenme alışkanlıkları anketi	Çocukluk ve adolesan dönemde süt alımı ile PCa riski artmış, orta yaş dönemde PCa ile süt ilişkisi yok
Giovannucci et al (2006) (8)/1986–2002/ USA	e-posta yolu ile anketi dolduran USA vatandaşı erkek doktorlar	Prospektif kohort çalışma, 51529 erkek	Gıda tüketimi anketi	Kalsiyum ile ilişkili olduğu görülsede süt tüketimi ile ileri PCa riski arasında ilişki görülmedi
Tat et al (2018) (24)/2004-2016/USA	15.000 kayıtlı PCa hastası olan; Prostat Stratejik Ürolojik Araştırma Çalışması (CaPSURE)	Prospektif kohort çalışma, 1334 erkek	Tanı öncesi ve sonrası gıda tüketimi anketi	Tam yağlı süt tüketimi ile PCa nüks riskinin arttığı görüldü p=0.04
Pal et al (2019) (30)/2010–2014/ Australia	Victoria Kanseri Kayıt Defteri'nde <75 yaş PCa hastalar	Vaka-kontrol çalışması, 1254 vaka 818 kontrol	Gıda tüketimi anketi	Genel süt tüketimi ile PCa arasında zayıf ters ilişki gözlemlendi
Nilsson et al (2020) (36)/80's/Sweden	Çalışma, Kuzey İsveç Diyet Veritabanından alınmıştır (NSDD)	Prospektif kohort çalışma, 105891 erkek	Gıda tüketimi anketi	Fermente süt tüketimi ile PCa riskinde artış görüldü
Steck et al (2018) (29) /USA	Prostat Kanseri Projesi Çalışması 40-79 yaş katılımcılarından alınan veriler	Vaka çalışması 2060 erkek	Diyet geçmişi anketi	Yağlı süt tüketenlerde agresif PCa riski artmış görülsede, diğer diyet değişkenleri göz önünde alındığında süt ürünleri ile PCa riski arasında ilişki görülmedi

Batı modeli diyet: İşlenmiş kırmızı et, kızarmış balık, hamburger, cips, yüksek yağlı süt ve beyaz ekmek tüketimi.

tüketimi ile PCa arasında pozitif ilişki görememiştir. Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlılık görülmüş olsa da, yazarlar, sonucun tesadüfen bulunmuş olabileceğini düşünmüştür. Grant (23) tarafından yapılan bir araştırmada, yağsız süt ile PCa insidansı arasında anlamlı bir ilişkisi olabileceği öne sürülmüştür. Buna karşın, yağsız süt tüketimi ile PCa riskinin korele olmadığını gösteren çalışmalarda vardır (24,25).

2. Tam yağlı süt/yüksek yağlı süt

Lokalize PCa olan hastaların olduğu bir çalışmada, tam yağlı süt tüketimi ile PCa'ya özgü mortalitede artış izlenirken, ileri evre PCa olan erkeklerde bu ilişki gözlenmemiştir (11). Bir çalışmada ise tam yağlı süt tüketimi ile PCa riski arasında pozitif ilişki görülmüştür (26). Avustralya'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, yüksek yağlı süt içeren batı tipi diyetin PCa riskini artırdığı görülmüştür (27). Slattery ve ark. diyet ve PCa ilişkisini araştırırken, çalışma hastalarını;

ergenler, genç ve yaşlı yetişkinler olarak kategorize etmiştir. Bu çalışmada yağlı yiyecekler (süt dahil) tüketen ergenlerde ilerleyen yaşlarda PCa riskinde artış olduğu gözlenirken, yetişkinlerde ve 45-74 yaşlarındaki erkeklerde agresif tümörler için önemli bir risk gözlenmemiştir (28). Prostat kanseri nüksünde ise yağlı süt tüketiminde daha yüksek risk gözlenmiştir (24). Kanserin agresifliğini araştıran bir çalışmada, günlük tam yağlı süt tüketen hastalarda, daha düşük yağ içeriği veya yağsız süt tüketen hastalara kıyasla, agresif PCa görülme riski %74 artmıştır (29). Bu bulguların aksine, süt ve süt ürünleri tüketiminin ileri evre PCa gelişimi ile ters bir ilişkiye sahip olabileceği de gösterilmiştir (30).

3. Süt (yağsız veya tam yağlı süt)

Yağsız veya tam yağlı süt dışında, yalnızca sütün PCa üzerindeki etkisinin araştırıldığı başka çalışmalar da vardır. Bosetti ve ark. tarafından yapılan bir çalışma-

da (31), süt ve süt ürünlerinin sık tüketilmesiyle PCa riskinin arttığı gösterilmiştir. Diyet ile prostat ve testis kanseri insidansı ve mortalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen ekolojik bir çalışmada, süt ve peynirden zengin bir diyetin PCa mortalitesini artırdığı bulunmuştur (14). Yine farklı ekolojik çalışmalarda da, süt tüketimi ile PCa mortalitesindeki artış arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (32,33,35). Torfadottir ve ark. süt tüketiminin PCa riskini artırdığını gösterse de, orta yaşlı hastalarda bu ilişkinin olmadığını öne sürmüştür (34). Kuzey İsveç popülasyonunda yapılan prospektif bir çalışmada ise, PCa gelişimi ile yağ içeriğinden bağımsız olarak fermente edilmemiş veya fermente edilmiş süt tüketimi arasında bir ilişki bulunamamıştır (36).

Tartışma

Bu sistematik derlemeye dahil edilen çalışmaların büyük çoğunluğu, süt tüketimi ile PCa arasında bir ilişki görmüştür. Bu derlemedeki çalışmalardan sadece biri, süt tüketimi ile PCa gelişme riski arasında bir bağlantı göstermemiştir (34). Prostat kanserinin, sütteki yağ veya sütün yağsız bileşenleri ile ilişkili olduğu hâlâ belirsizdir. Bazı çalışmalar PCa gelişimi ile sütteki yüksek yağ içeriği arasında bir bağ bulurken, sütün yağsız bileşenlerinin de PCa için risk oluşturduğunu düşündüren çalışmalarda vardır. Süt ve süt ürünleri batı diyetinin önemli bileşenlerindendir. PCa gelişme riski, süt ve süt ürünleriyle değil de, batı diyetinin genel kanserojen etkileriyle olması daha olasıdır. Süt ve süt ürünleri tüketimi ile PCa gelişme riski arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ganmaa ve ark. (5) PCa gelişiminde sütteki östrojenin etkili olabileceğini varsaymıştır. İnek sütündeki yüksek östrojen içeriği, sanayileşmiş süt üretiminin bir sonucudur (38). Hipotez makul görünse de, sütteki östrojen/östradiol içeriğini ve bunun PCa geliştirme riski ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar literatür taramasında bulunamamıştır. Ek olarak, östrojenin PCa gelişimine katkıda bulunabileceğine dair artan sayıda kanıt bulunmaktadır (39). Bu yönde yapılacak yeni çalışmalarla süt ürünlerin-

deki östrojen/östradiol içeriğinin PCa gelişme riski üzerindeki etkileri daha net ortaya konulabilir. Öte yandan, yağsız bileşenlerin PCa gelişme riski üzerindeki etkisini daha fazla değerlendirmek için sütün yağsız bileşenlerine odaklanmak daha faydalı olabilir.

Sonuç ve Yorum

Araştırma bulguları yetersiz olmakla birlikte, klinisyenler PCa riski daha yüksek olan hastalara, özellikle yağ içeriği yüksek olanlar olmak üzere süt veya süt ürünleri tüketimini bırakmayı veya azaltmayı önerebilir. Böyle bir karar hasta ile birlikte verilmeli ve böyle bir diyet yaklaşımının riskleri, yararları ve sınırlamaları hasta ile tartışılmalıdır. Süt ürünlerinin tüketiminin kesilmesine veya sınırlandırılmasına karar verirse hastaya uygun kalsiyum ve D vitamini takviyesi önerilmelidir.

Prostat kanseri, genetik, diyet ve çevresel etkileri içeren çok faktörlü kökenleri olan karmaşık bir hastalıktır. Prostat kanseri gelişme riskinin azaltılması, tüm bu nedensel alanlar tam olarak anlaşıldığında ve ele alındığında sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2012; 367:203-13.
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer. 2001; 37 Suppl 8:S4-66.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010; 127:2893-917.
4. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol. 2012; 61:1079-92.
5. Ganmaa D, Li XM, Wang J, Qin LQ, Wang PY, Sato A. Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. Int J Cancer. 2002; 98:262-7.
6. Song Y, Chavarro JE, Cao Y, Qiu W, Mucci L, Sesso HD, et al. Whole milk intake is associated with prostate cancer-specific mortality among U.S. male physicians. J Nutr. 2013; 143:189-96.
7. McGreevy KM, Hoel BD, Lipsitz SR, Hoel DG. Impact of nutrients on insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and their ratio in African American and white males. Public Health Nutr. 2007; 10:97-105.

8. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:203-10.
9. Lu W, Chen H, Niu Y, Wu H, Xia D, Wu Y. Dairy products intake and cancer mortality risk: a meta-analysis of 11 population-based cohort studies. *Nutr J*. 2016; 15:91.
10. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Vieira AR, Vieira R, Greenwood DC, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101:87-117.
11. Downer MK, Batista JL, Mucci LA, Stampfer MJ, Epstein MM, Håkansson N, et al. Dairy intake in relation to prostate cancer survival. *Int J Cancer*. 2017; 140:2060-9.
12. Qin LQ, Wang PY, Kaneko T, Hoshi K, Sato A. Estrogen: one of the risk factors in milk for prostate cancer. *Med Hypotheses*. 2004; 62:133-42.
13. Maruyama K, Oshima T, Ohshima K. Exposure to exogenous estrogen through intake of commercial milk produced from pregnant cows. *Pediatr Int*. 2010; 52:33-8.
14. Li XM, Ganmaa D, Qin LQ, Liu XF, Sato A. [The effects of estrogen-like products in milk on prostate and testes]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2003; 9:186-90.
15. Park SW, Kim JY, Kim YS, Lee SJ, Lee SD, Chung MK. A milk protein, casein, as a proliferation promoting factor in prostate cancer cells. *World J Mens Health*. 2014; 32:76-82.
16. Cox B, Sneyd MJ. School milk and risk of colorectal cancer: a national case-control study. *Am J Epidemiol*. 2011; 173:394-403.
17. Harrison S, Lennon R, Holly J, Higgins JPT, Gardner M, Perks C, et al. Does milk intake promote prostate cancer initiation or progression via effects on insulin-like growth factors (IGFs)? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2017; 28:497-528.
18. Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutr Metab*. 2014; 11:30.
19. Chan JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and vitamin D and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001; 23:87-92.
20. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Stram DO, Henderson BE, Kolonel LN. Calcium, vitamin D, and dairy product intake and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2007; 166:1259-69.
21. Torniainen S, Hedelin M, Autio V, Rasinperä H, Bälter KA, Klint A, et al. Lactase persistence, dietary intake of milk, and the risk for prostate cancer in Sweden and Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16:956-61.
22. Park Y, Mitrou PN, Kipnis V, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Calcium, dairy foods, and risk of incident and fatal prostate cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*. 2007; 166:1270-9.
23. Grant WB. An ecologic study of dietary links to prostate cancer. *Altern Med Rev*. 1999; 4:162-9.
24. Tat D, Kenfield SA, Cowan JE, Broering JM, Carroll PR, Van Blarigan EL, et al. Milk and other dairy foods in relation to prostate cancer recurrence: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CaPSURE™). *Prostate*. 2018; 78:32-9.
25. Mettlin CJ, Schoenfeld ER, Natarajan N. Patterns of milk consumption and risk of cancer. *Nutr Cancer*. 1990; 13:89-99.
26. Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, De Stefani E, Boffetta P, Correa P, Mendilaharsu M, et al. Food groups and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 2012; 23:1031-8.
27. Ambrosini GL, Fritschi L, de Klerk NH, Mackerras D, Leavy J. Dietary patterns identified using factor analysis and prostate cancer risk: a case control study in Western Australia. *Ann Epidemiol*. 2008; 18:364-70.
28. Slattery ML, Schumacher MC, West DW, Robison LM, French TK. Food-consumption trends between adolescent and adult years and subsequent risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 1990; 52:752-7.
29. Steck SE, Omofuma OO, Su LJ, Maise AA, WoloszyńskaRead A, Johnson CS, et al. Calcium, magnesium, and whole milk intakes and high-aggressive prostate cancer in the North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP). *Am J Clin Nutr*. 2018; 107:799-807.
30. Pal M, Hodge AM, Papa N, MacInnis RJ, Bassett JK, Bolton D, et al. Body size and dietary risk factors for aggressive prostate cancer: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2019; 30:1301-12.
31. Bosetti C, Micelotta S, Dal Maso L, Talamini R, Montella M, Negri E, et al. Food groups and risk of prostate cancer in Italy. *Int J Cancer*. 2004; 110:424-8.
32. Colli JL, Colli A. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urol Oncol*. 2006; 24:184-94.
33. De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A. Tobacco, alcohol, diet and risk of prostate cancer. *Tumori*. 1995; 81:315-20.
34. Torfadottir JE, Steingrimsdottir L, Mucci L, Aspelund T, Kasperzyk JL, Olafsson O, et al. Milk intake in early life and risk of advanced prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 2012; 175:144-53.
35. Talamini R, La Vecchia C, Decarli A, Negri E, Franceschi S. Nutrition, social factors and prostatic cancer in a Northern Italian population. *Br J Cancer*. 1986; 53:817-21.
36. Nilsson LM, Winkvist A, Esberg A, Jansson JH, Wennberg P, van Guelpen B, et al. Dairy products and cancer risk in a Northern Sweden population. *Nutr Cancer*. 2020; 72:409-20.
37. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al.; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011; 343:d5928.
38. Haimov-Kochman R, Shore LS, Laufer N. The milk we drink, food for thought. *Fertil Steril*. 2016; 106:1310-1.
39. Bonkhoff H, Berges R. The evolving role of oestrogens and their receptors in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol*. 2009; 55:533-42.